

**Zur Frage der Ernährung der Haut
von aussen**

Alois Schrems

1961

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. A. Marchionini

Zur Frage der Ernährung der Haut von aussen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alois Schrems
aus Hungenberg

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv. Doz. Dr. Dr. S. BORELLI
Correferent:	Professor Dr. A. MARCHIONINI
Dekan:	Professor Dr. W. SEITZ

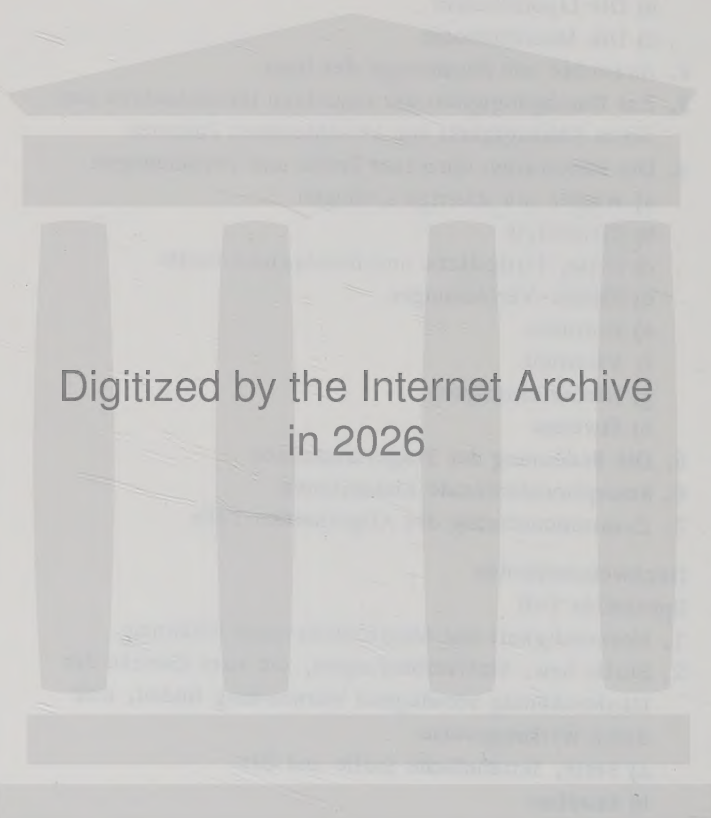
Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.1961



MEINER LIEBEN MUTTER IN DANKBARKEIT

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	7
II. Literatur	7
A. Allgemeiner Teil	7
1. Absorptionstheorie	7
a) Die Membran-Theorie	7
b) Die Lipoidtheorie	8
c) Die Mosaiktheorie	8
2. Anatomie und Physiologie der Haut	9
3. Zur Durchgängigkeit der einzelnen Hautschichten und deren Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren	10
4. Die Penetration einzelner Stoffe und Verbindungen	15
a) Wasser und wässrige Lösungen	15
b) Elektrolyte	15
c) Fette, fettlösliche und fettähnliche Stoffe	16
d) Phenol-Verbindungen	17
e) Hormone	17
f) Vitamine	18
g) Nichtelektrolyten	19
h) Eiweisse	19
5. Die Bedeutung der Trägersubstanzen	19
6. Resorptionsfördernde Massnahmen	23
7. Zusammensetzung des Allgemeinen Teils	25
B. Nachweismethoden	26
C. Spezieller Teil	27
1. Notwendigkeit und Möglichkeit einer Ernährung	27
2. Stoffe bzw. Stoffverbindungen, die zum Zwecke der Hauternährung vorwiegend Verwendung finden, und deren Wirkungsweise	30
a) Fette, fettähnliche Stoffe und Öle	30
b) Eiweisse	31
c) Kohlehydrate	32
d) Biokatalysatoren und biogene Stimulatoren	32
aa) Vitamine	33
bb) Hormone	35
cc) Placentaextrakte	37
III. Zusammenfassung und Diskussion	38
IV. Literaturverzeichnis	44



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555620_0052

I. E I N L E I T U N G

Aus Funden in Grabbeigaben, sowie aus den Schriften der Klassiker, z.B. Homer's Odyssee 6. Ges.: Die Mutter der Nausikaa: "Gab ihr auch ein geschmeidiges Oel in goldener Flasche, dass sie sich nach dem Bade mit ihren Gehilfinnen salbte" - weiss man, dass schon diese alten Kulturvölker Stoffe auf der äusseren Haut zur Anwendung brachten, um rein erfahrungsgemäss verschiedene Mangelkrankheiten und -erscheinungen im Bereich derselben zu bekämpfen bzw. zu vermeiden.

Aus der anfänglich rein empirisch durchgeführten Hautpflege ist längst dank der Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Chemie und der Medizin eine gut fundierte und ausgebaute Wissenschaft geworden.

Eine ganz beträchtliche Fülle von Forschungsergebnissen und -berichten sind in der Literatur zu finden, die die Möglichkeit der Stoffabsorption und -penetration durch die unverletzte normale menschliche Haut beweisen.

Zur Frage, ob es möglich ist, die menschliche Haut von aussen durch Zufuhr entsprechender Nährstoffe zu ernähren, gehen die Meinungen in der Literatur auseinander.

Auf Anregung von Herrn Priv.Do. Dr. Dr. Borelli habe ich mir zur Aufgabe gemacht, die über dieses Thema herrschenden Ansichten zusammenzustellen und damit die Möglichkeit einer Ernährung der Haut von aussen kritisch zu beleuchten.

Um die nötigen Grundlagen zur Behandlung dieses Themas zu haben, erwies es sich als notwendig, in breiterem Rahmen auf die Möglichkeiten der Einbringung von Stoffen in die normale unverletzte menschliche Haut und den Weg, den diese dabei nehmen, einzugehen.

II. L I T E R A T U R

A. ALLGEMEINER TEIL

1. ABSORPTIONSTHEORIEN.

Um überhaupt eine Wirkung in der Haut zu entfalten, muss ein Stoff die einzelnen Hautschichten durchdringen. Es wurden verschiedene Theorien aufgestellt, auf welche Art und Weise das vor sich geht. Nachfolgend seien die wichtigsten kurz aufgeführt:

a) Die Membran-Theorie:

Von dem Physiologen REIN (137) in seinem Werk - Die Elektrophysiologie der Haut - ausführlich behandelt.

Sie besagt: Elektrolyte durchwandern eine Schicht zwischen verhornter und nicht

verhormter Epidermem (Strat. lucidum) nicht, da diese Schicht für Anionen undurchgängig sei. Kationen hätten zwar die Eigenschaft, wenn ein Konzentrationsgefälle besteht, durch eine Membran hindurchzuwandern, würden aber von elektrostatischen Kräften daran gehindert.

b) Die Lipoidtheorie.

V. MEYER und OVERTON (130) gehen von der Gegebenheit aus, dass die Zellmembran Lipide enthält. Folglich können nur lipoidlösliche Substanzen in die Zelle eindringen und ihre Penetrationsfähigkeit sei vom Grade ihrer Fettlöslichkeit abhängig. Diese Theorie war nur auf der Tatsache der guten Absorptionsverhältnisse von Alkoholen, Aldehyden und Ketonen aufgebaut, und es zeigten sich bald viele Abweichungen von dieser Regel.

c) Die Mosaiktheorie.

Man (116) stellte sich den Aufbau der Zellmembran als ein Mosaik von Lipid- und Eiweißteilchen vor. Die Proteine könnten Wasser aufnehmen, und die so gequollene Membran mit dem höheren Wassergehalt würde für wasserlösliche Stoffe durchgängig.

Diese Theorie war durch den nicht erbrachten Beweis, dass die Membranen normaler Epidermiszellen unter physiologischen Bedingungen imstande sind aufzuquellen, ebenfalls nicht haltbar.

Nach einer neueren Theorie von V. MEYER - OVERTON (145) ist das Verhältnis der Wasser- zur Fettlöslichkeit entscheidend für die Absorption eines Stoffes durch die Haut.

JACOBS (67) erweiterte die Lipoidtheorie, indem er die Fettlöslichkeit auf die nichtpolare Beschaffenheit der organischen Moleküle bezog.

MONCORPS (110) bezweifelt, ob all diese Theorien, sowie auch die von ihm noch zusätzlich aufgeführten, wie die TRAUBE'sche Haft-Drucktheorie, die COLLANDER-BÄRLUND'sche Porentheorie, die Einbeziehung von Dipolmomenten und auch die von ST. ROTHMAN inaugurierte Theorie von der Bedeutung der elektrischen Ladungsverhältnisse, eine für das epidermocutane Permeieren nieder- und hochmolekularer Substanzen allgemein gültige Grundlage abzugeben vermögen. Der Autor spricht dabei absichtlich von Permeation und nicht von Resorption, da man als Resorption nur jene Vorgänge bezeichnen sollte, bei denen der Eintritt einer Substanz von der Oberfläche in den Organismus mit aktiven, phylogenetisch vorgezeichneten sekretorischen Zelleistungsvorgängen fermentativ-enzymatischen Charakters verbunden ist.

In den oben aufgeführten Theorien ist nur die Absorption bzw. Transmission von Stoffen durch die Epidermis, d.h. die oberste Deckschicht der Haut, berücksichtigt.

Wie steht es nun mit dem Eindringen von Stoffen jenseits dieser oberflächlichen Barriere?

ROTHMAN (147) hat in histochemischen Untersuchungen, einschliesslich der Untersuchungen mit Isotopen durch radiographische Technik die Beobachtung gemacht, dass eine Absorption in der Malpighischen Schicht nicht stattfindet. Hat vielmehr eine Substanz von aussen die oberflächliche Deckschicht der Haut einmal durchschritten, so hindern die epidermalen Zellen ihr weiteres Eindringen nicht mehr. Damit ist gesagt, dass die oberflächliche Schicht im allgemeinen weniger durchlässig ist als die Zellmembranen innerhalb des Rete Malpighi.

2. ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER HAUT.

Wie geht nun das Eindringen einer Substanz in und durch die Haut vor sich und welchen Weg nimmt sie dabei?

Es erscheint zweckmässig, hier kurz auf den anatomischen Aufbau und die Physiologie der Haut, ihre einzelnen Schichten betreffend, einzugehen.

Die Hautoberfläche (181) und die Haare der Säuger sind von einem feinen Film, einer Emulsion aus Fett und Wasser überzogen. Dabei wirken Cholesterin und Wachse als Emulgatoren.

Die Haut selbst oder die Cutis setzt sich aus mehreren Schichten zusammen. Da es gilt, den Weg, den eine Substanz von der Hautoberfläche nach innen in tiefere Schichten nimmt, zu verfolgen, erscheint es hier angebracht, die Aufzählung der einzelnen Schichten ebenfalls in dieser Reihenfolge vorzunehmen.

Auf Grund ihrer phylogenetischen Herkunft unterteilt man die Haut in der Hauptsache in drei Schichten:

Die Oberhaut oder Epidermis, die Lederhaut oder Corium und das Unterhautzellgewebe oder die Subcutis.

Die hier besonders interessierenden oberen Schichten der Cutis sind nach histologischen Gesichtspunkten wiederum unterteilt. Die Epidermis weist auf Grund ihrer funktionellen Aufgabe im Zuge der andauernden Abnutzung und Erneuerung ein aus mehreren Schichten bestehendes Zellgefüge auf.

Das Stratum corneum, die äusserste verhornte Schicht, die die Grenzschicht zwischen Körper und Umwelt darstellt, besteht aus abgeplatteten verhornten kernlosen Zellen. Die unterste Schicht desselben, das Stratum lucidum zeichnet sich durch besondere Durchsichtigkeit aus. Die Zellen sind ebenfalls mehr oder weniger abgeplattet, kernlos und verhornt. Im Inneren sind sie, je oberflächlicher sie liegen, konzentrisch geschichtet oder völlig homogen. Sie enthalten Eleidin, einen Abkömmling des Keratohyalins. Das Stratum granulosum, so benannt nach den in den Zellen reichlich enthaltenen Keratohyalinablagerungen in Form kleiner Körner bildet die Übergangsschicht zum Stratum spinosum und stratum basale. Diese werden zusammen als Rete Malpighi bezeichnet, letztere stellt die Keimschicht, das stratum germinativum dar, von der die andauernde Zellerneuerung ausgeht. Gegen das Corium ist die Epidermis durch die Basalmembran, eine feine bindegewebige Membran, abgegrenzt, zugleich aber fest mit ihr verbacken. Die Lederhaut, die im wesentlichen aus kollagenem Bindegewebe, elastischen-

und Gitterfasern besteht und im Gegensatz zur Epidermis auch ein ausgedehntes Netz von Blutkapillaren aufweist, durch die auch die gefässlose Oberhaut ernährt wird, zerfällt in zwei Schichten, das Stratum papillare und stratum reticulare. Durchbrochen werden diese Schichten von den teils bis in die Subkutis reichenden Hautanhangsgebilden, von denen hier besonders die Talg- und Schweissdrüsen sowie die Haartalgdrüsen-follikel interessieren.

Die Bedeutung der Penetration eines Stoffes durch die Haut lässt sich nach verschiedenen Gesichtspunkten betrachten (111).

Normal-physiologisch (147) verhält sich die Haut mehr wie ein Isolator und ein Ausscheidungsorgan als ein auf Ausnützung der von aussen herangetragenen physikalischen und chemischen Reize und Substanzen eingestelltes Grenzschnittorgan. Toxikologisch ist auf die Gefahr der cutanen Absorption von Gasen und leicht flüchtigen Flüssigkeiten (Schwefelwasserstoff, Zyanwasserstoff, Benzin, Schwefelkohlenstoff und anderen gewerblichen Lösungsmitteln) zu achten. Die therapeutische Hautabsorption. Neben dem speziellen Bereich der Elektrophorese und der Bäder mit schwefel- und arsenhaltigen Wässern gestattet die Anwendung von Salben oder von Lösungen mit entsprechenden Vehikeln, die intrakutane und transkutane Einführung von Jod, Schwefel, Quecksilber, Sexualhormonen, fettlöslichen Vitaminen, Sulfanilamiden usw. Die kutane Applikation von Medikamenten entspricht der parenteralen mit dem Vorteil der Vermeidung einer Wundsetzung, einer kontinuierlichen Einverleibung und lokalen Applikationsmöglichkeit besonders für Substanzen, die rasch ausgeschieden oder im Organismus verändert werden.

3. ZUR DURCHGÄNGIGKEIT DER EINZELNEN HAUTSCHICHTEN UND DEREN ABHÄNGIGKEIT VON VERSCHIEDENEN FAKTOREN.

Nach MEYENBERG (94) gibt es dreierlei Möglichkeiten der Stoffaufnahme durch die Haut:

1. Resorption durch Lösung in der Zellmembran. Dieser Vorgang zerfällt wiederum in drei Abschnitte:

- a) Absorption, d.h. Festhalten des Stoffes an der Berührungsstelle.
- b) Resorption durch Speicherung des Stoffes in der Zelle.
- c) Weiterbeförderung in die Blutbahn.

2. Eintritt durch die Poren.

3. Eindringen von Stoffen, deren Moleküle zu gross für den Eintritt durch die Poren und die in der Zellhaut nicht löslich sind, in die veränderte Plasmahaut, um dort von den Epithelzellen in Empfang genommen und verdaut zu werden.

ROTHMAN (147) beobachtete ebenfalls die diffuse Durchdringung der Zellen beim Transport eines Stoffes in die Tiefe, wie sich dieser Vorgang auch beobachten liesse, wenn ein Stoff die Haut von innen her oder von der Seite, d.h. durch den Follikel eines Haarbalges oder den Grund einer Talgdrüse durchwandert.

Die einzelnen Hautschichten verhalten sich aufgrund ihres verschiedenen

Aufbaus und ihrer chemischen Zusammensetzung verschieden im Bezug auf die Durchlässigkeit der Stoffe (148).

Die oberflächliche Fett-Wachsschicht, der man verschiedene biologische Funktionen zugeschrieben hat, ist in erster Linie ein Schutz der Haut gegen Einflüsse von aussen wie Austrocknung, Durchfeuchtung und starke Temperaturschwankungen. Aber auch gegen das Eindringen körperfremder, vor allem krankheitserregender Stoffe sei dieser Film kraft seiner Zusammensetzung eine wirksame Schranke. Die Fette (76) der Hautoberfläche setzen sich aus echten Fetten, so den Triglyceriden der Palmitin-, Stearin- und Ölsäuren, ferner hochmolekularem Alkohol, Cholesterin und Cholinestern zusammen. Die Absonderung derselben erfolgt vorwiegend von den Talg- und Hornsubstanzen. Die Zellfette enthalten einen höheren Cholesterinanteil. Die Reaktion dieses Hautfilms bewegt sich vom schwachsauren bis ins leicht alkalische Milieu an den intertriginösen Stellen des Körpers.

Auf die Bedeutung (145) dieser Schutzschicht gegen allzu grosse Austrocknung ist später im speziellen Teil näher einzugehen. Ein Schutz gegen Durchfeuchtung der Haut und damit ein Hindernis gegen das Eindringen von Wasser und wässrigen Lösungen ist dieser Film offensichtlich, vorausgesetzt natürlich, dass diese Agentien nicht längere Zeit einwirken; denn der wächserne Film enthält ja doch Cholesterin, Cholesterinester und Wachse, die gute Emulsionsbildner darstellen und deshalb mit Wasser mischbar sind. Nach längerer Einwirkung von Wasser bzw. einer wässrigen Lösung wird es daher zur Emulsionsbildung und Durchdringung derselben kommen, was an dem Aufquellen der Hornschicht eindeutig festgestellt werden kann. MONJÉ (108) spricht hier von Sorptionserscheinungen und bezeichnet die durch eine Quellung der Hornschicht hervorgerufene Fältelung und Runzelung der Haut als "Waschhautbildung".

Eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen bei diesen Vorgängen Temperatur und Zusammensetzung bzw. Konzentration der angewandten wässrigen Lösungen. Und zwar ist die Zeit, in der sie sich entwickeln, um so kürzer, je näher die Konzentration der Lösung der Blutisotonie steht, um so länger, je weiter sie sich von ihr entfernt (145).

BLANK (4a) vertritt aufgrund von Versuchen über die Permeation von Wasser durch die Haut von innen nach aussen die Auffassung, dass die Hautsperrschicht, durch die diese in der Hauptsache gehemmt werde, in der Epidermis dicht unter der Hornschicht liege. Möglicherweise stelle sie selbst diese dar, keinesfalls aber werde sie durch den oberflächlichen Lipoidfilm gebildet.

Auch die Durchdringungsdauer fettlöslicher Stoffe durch die Haut zeigt eine Abhängigkeit von der diese bedeckenden Fettschicht. CULLUMBER (20) sah ein Zunehmen der Absorptionsgeschwindigkeit fettlöslicher Stoffe auf vorher mit Xylol entfetteter Haut, während LAUGH (80) und andere die Feststellung machten, dass die Absorption eines Stoffes auf vorher mit Seife und Wasser gereinigter Haut keinerlei Veränderung aufwies gegenüber der unbehandelten Haut.

Wie die der Fettschicht (149), so wurde auch die Bedeutung der Horn-

schicht oft missgedeutet als ein Hindernis für die Permeabilität der Haut. Diese ist aber von zahlreichen Poren durchbrochen und nicht einmal eine Schranke für Substanzen grossmolekularer Zusammensetzung. Die dadurch entstehende Siebfläche ist in der Lage, infolge ihrer Kapillarität eine bestimmte Menge von Stoffen aufzunehmen und festzuhalten, was in Experimenten mit gefärbten Lösungen eindeutig bewiesen werden konnte. Die Dicke der Hornschicht spielt dabei keine entscheidende Rolle, wie durch die bei *Ichthiosis vulgaris* angestellten Versuche, wobei man die Permeationsfähigkeit unverändert fand, bewiesen werden konnte. Was die Durchgängigkeit der Handflächen und Fusssohlen anbelangt, so ist diese nach übereinstimmender Ansicht nicht wegen der besonderen Dicke der Hornschicht im Bereich dieser Partien herabgesetzt, sondern auf das Fehlen der Haarfollikel in diesen Bezirken zurückzuführen (98). Dagegen beobachtete BLANK (4b) u. a., dass ein Stoff, mit dem er entsprechende Penetrationsversuche anstellte, nicht in der Hauptsache entlang den Haarfollikeln, sondern transepidermal durch die Haut penetrierte.

Andererseits dürfe jedoch, so hebt MEYENBERG (95) hervor, nicht einfach angenommen werden, dass eine auf die Haut aufgetragene Substanz einfach durch die Anhangsgebilde, insbesondere durch die Talgdrüsen in die Haut eindringe, ebenso wie es unrichtig sei, dass solche Substanzen einfach durch das Zellgefüge hindurch passieren (146).

Vielmehr sei die Resorption bzw. Permeation von Stoffen durch die Haut eine aktive Leistung der einzelnen Zellen in der Haut. Dagegen berichtet BLANK (4c) über Penetrationsversuch an excidierter menschlicher Leichenhaut und fand, dass der dabei zur Anwendung gebrachte Stoff (Sarin) penetrierte. Damit sei der Beweis erbracht, dass Stoffe in die Haut ohne Mitwirkung lebender Zellen eindringen.

Nach übereinstimmenden Angaben bei ROTHMAN (149), CULLUMBINE (20), MEYENBERG (95) u. a. scheint das interzelluläre Kanalsystem keine überragende Rolle beim Transport von Substanzen in die Tiefe zu spielen. Anderer Meinung ist MONCORPS (112), der in histomorphologischen Strukturveränderungen, insbesondere des Stratum corneum in Form einer Eröffnung des epidermalen Saftspaltensystems einen Weg der Stoffpermeation sieht und bei Versuchen mit Quecksilbersalbe dieses in Spuren in den Interzellularspalten nachwies.

In den oben bereits erwähnten Sorptionserscheinungen haben wir eine Vorstufe zur eigentlichen Lösung der Hornschicht mittels keratolytischen Agentien.

Nach allgemeiner Auffassung (96; 150; 102) wird die Penetration von Stoffen durch die Lösung der Hornschicht mit sogenannten keratolytischen Mitteln wie Salicylsäure, Pyrogallol, Resorcin u. a. erheblich begünstigt. Das stimmt mit der Auffassung MAC KEE's (87) überein, der das Stratum corneum, stratum lucidum und stratum granulosum als die die Diffusion am meisten behindernden Schichten bezeichnet.

Jedoch macht es grosse Schwierigkeiten, die Keratolyse so zu steuern, dass nur

die Schicht der verhornten Zellen gelöst wird und nicht, wie das bei Anwendung von Salicylsäure der Fall ist, auch die darunter gelegenen Übergangsschichten (81).

Eine besondere Wirkung als Barriere gegen das Durchdringen von Stoffen wird der Basalmembran, der als unterste Schicht der Epidermis dem Papillarkörper der Cutis aufsitzenden feinen Bindegewebslamelle zugesprochen (46). Über eine Beobachtung, die diese Annahme bestätigt, berichtet BLANK (4d).

Nicht zu unterschätzen ist die Bedeutung (151) der die Haut durchbrechenden Anhangsgebilde wie Haare, Haarbalgdrüsen, Talg- und Schweißdrüsen für den Absorptionsvorgang. Besonders den Haarbalgdrüsen wird dabei eine grosse Bedeutung beigemessen. Der Haarschaft liegt in der oberen Hälfte des Follikelkanals der Follikelwand nicht an. Der dadurch freibleibende kapillare Spalt steht mit der Haarbalgdrüse in Verbindung. Auf diesem Wege ist es einem Stoff möglich, unter Umgehung der epidermalen Hornschicht direkt an die Drüsenzellen heranzugelangen, deren Durchlässigkeit erheblich besser ist als die der epidermalen Übergangsschicht.

Autoren wie REIN (138), MAC KEE (88) u.a. befassten sich ausgiebig mit Versuchen, die diese Annahme bestätigten und legten den Weg, den eine Substanz durch die Haut nimmt, wie folgt fest: Hornschicht-Follikelporen-Follikel-Corium durch die Talgdrüsenwände und Follikelseitenwände-Verbreitung im Corium nach unten, den Seiten und gegen die Epidermis hin. Jedoch seien Wasser oder wässrige Lösungen nicht in der Lage, diesen Weg zu nehmen.

In neueren Versuchen fand KUTZIM (77a) diese Annahme, dass die Haarbälge für das Eindringen von Stoffen in die Haut eine bevorzugte Rolle spielen, bestätigt und betont ausserdem, dass die Substanzen von dort aus in die Blutgefässe übertreten und abtransportiert werden.

Über das Verhalten der Schweißdrüsen und deren Ausführungsgänge beim Durchgang einer Substanz durch die Haut ist man sich noch nicht ganz einig. Mehrere Verfasser, darunter ABRAMSON (1), FLESCHE (49) u.a. versuchten, mit Farblösungen diesen zu beweisen bzw. zu widerlegen. Dabei fanden sie einen Farbstoff in den Drüsengängen und führten dies auf Absorption der Farbe durch die Schweißdrüsenausführungsgänge zurück, teilweise nahm man auch an, dass dabei elektrostatische Kräfte der Haut eine Rolle spielten. In anderen Fällen wurde kein Farbstoff gefunden, was zu der Annahme führte, dass die Farben in den Schweißdrüsengängen zur Farblosigkeit reduziert würden (152). Hat eine Substanz einmal die oberflächlichen Schichten der Haut durchdrungen und ist in die Cutis vorgedrungen, so steht ihrer weiteren Ausbreitung vor allem aber ihrem Eindringen in die Blutbahn nichts mehr entgegen. Auf dieser Tatsache beruhen viele der später anzuführenden Nachweismethoden.

Faktoren, durch die die Eindringung einer Substanz in die Haut beschleunigt bzw. verbessert werden können, sind vielfach beschrieben.

Natürliche oder künstlich erzeugte Hyerämie der Haut schliesse zwar nicht unbedingt auch die Notwendigkeit einer gesteigerten Permeabilität derselben ein,

jedoch würden Stoffe, sobald sie einmal die Gefässchranke durchbrochen haben, vermöge der besseren Durchblutung schneller abtransportiert. Ebenso spielt die gesteigerte Blutdurchströmung bei Stoffen in gasförmigem Zustand, die durch einfache physikalische Diffusion permeieren, eine fördernde Rolle dadurch, dass schneller ein erneutes Konzentrationsgefälle geschaffen wird (153). Jedoch dürfte eine reine Vasodilatation ohne Veränderung der Epidermis kaum möglich sein. Vielmehr wird diese ebenfalls gereizt, besonders, wenn die Hyperämie durch externe Massnahmen herbeigeführt wird. Dadurch aber kommt es zu einer Schädigung der Zellen, deren Durchlässigkeit dadurch zunimmt, wie schon oben im Falle der Maceration und Keratolyse erwähnt. Andere Methoden (121), wie die Bestrahlung der Haut mit ultravioletten oder infraroten Strahlen, Ultraschall (77), sowie Bäder oder Duschen (60) teils mit Zusatz hyperämisierender Mittel, die zur Verbesserung der Hautpermeabilität führen sollen, gehen ebenfalls auf eine gesteigerte Durchblutung zurück.

Von MILBRADT (104) wurden experimentelle Untersuchungen einerseits zur Herabsetzung, andererseits zur Förderung der Hautresorption durchgeführt. Nach ihm beeinflussen drei wichtige Faktoren den Durchgang von Stoffen durch die Haut: 1. der Funktionszustand der Haut, 2. die Art der Vorbereitung der Haut, 3. die Eigenschaft der applizierten Substanz.

Die Hautdurchgängigkeit wird durch zellerregende Substanzen, z.B. Ammoniak, Ketonöl, Höhensonne und Massage gesteigert (103).

Ausser dem Grad der Durchblutung ist an der Haut auch deren Reaktion von Bedeutung. Die Oberfläche ist in der Regel sauer, die Keratinschicht säure- und alkalifast. In der Tiefe macht sich der amphotäre Charakter der Eiweisse geltend (12).

GOUGEROT und ALBEAUX (54) betonen die starke Abhängigkeit der Hautpermeabilität von dem Grad ihrer Durchblutung und kommen nach ausgiebigen Versuchen zu dem Ergebnis, dass die Hautdurchgängigkeit in hohem Masse durch eine Hypervascularisation derselben gesteigert werde. Eine artifizielle lokale Hypervascularisation könne leicht erzeugt werden. Man solle sie sich deshalb zu therapeutischen Zwecken zunutze machen. Auf eine andere Art der Vorbereitung und Durchgängigkeitssteigerung durch keratolytische und zytolytische Massnahmen wurde schon hingewiesen. Ausserdem kommen noch Massnahmen in Betracht, durch die die Haut ihrer Fettschicht beraubt und so zur Aufnahme von Stoffen bereiter gemacht wird (39).

4. DIE PENETRATION EINZELNER STOFFE UND VERBINDUNGEN.

Betreffend der Eigenschaft (40) der applizierten Substanz ist allgemein zu sagen, dass für Wasser und wasserlösliche Stoffe die Haut nur sehr beschränkt durchgängig ist. Wohl ist die äussere Hornschicht imstande, durch Quellung eine bestimmte Menge Wasser aufzunehmen, ein weiteres Eindringen durch die Basalmembran hindurch ist aber abzulehnen. Geringe Mengen des Wassers oder der wässrigen Lösung werden bei längerer Einwirkung unter Umgehung dieser Barriere auf dem Weg über die Follikel und Talgdrüsen in die allgemeine Zirkulation einzudringen imstande sein.

PINSON (131) zeigte auf, dass ausser dieser oberflächlichen Barriere in Form der Basalmembran, die zwischen Hornschicht und unverhorntem Anteil der Haut gelegen ist, noch eine solche zwischen der Haut und der allgemeinen Zirkulation gelegen sein müsse, die von vasomotorischen Momenten abhängig sei. Es mag paradox erscheinen, dass die Hautdurchgängigkeit von aussen nach innen verschieden sein soll und umgekehrt, die ja im Zuge der dauernden unmerklichen Transpiration immer stattfindet. Aber die Natur bietet viele Beispiele über die einseitige Durchgängigkeit von Membranen (200). Allerdings kam BLANK (4e) aufgrund von Versuchen und Beobachtungen über den Wassergehalt und die Durchdringung des Wassers von innen nach aussen zu der umgekehrten Penetration ähnlichen Ergebnissen. Und zwar beobachtete er eine "Barriere" in der tiefsten Schicht des Stratum corneum, dem sog. Stratum lucidum. Diese sei für die geringe H_2O -Permeabilität der Haut verantwortlich. Er wies nach, dass ohne diese Barriere bzw. nach Beseitigung derselben eine Zunahme der Wasserdiffusion um das Hundertfache stattfinden würde.

SCHÖNFELD (182) führt die mangelnde Durchdringbarkeit der Haut für Wasser und wässrige Lösungen auf den Fettüberzug der Hornschicht zurück.

Nach BLANK (4f) wird allerdings die Wasserbindungskapazität der Hornschicht bzw. deren Durchdringung durch eine Entfettung nur wenig verändert. Wohl aber konnten durch eine Zweitextraktion mit Wasser grössere Mengen hydrophilen Materials entfernt werden, wodurch die resistierende hydrophob gewordene Hornschicht viel weniger Wasser absorbieren kann als vorher.

Nach MONJÉ (109) werden von den im Wasser gelösten Stoffen nur die lipoid-löslichen durch die Haut aufgenommen.

Nach neueren Untersuchungen (156) besteht Grund zu der Annahme, dass Elektrolyte in wässrigen Lösungen die Haut entweder gar nicht oder nur in sehr geringen Mengen und zwar auf dem Weg über die Anhangsgebilde durchdringen. Während ROTHMAN dies durch Versuche mit nichtphysiologischen Kationen wie Li, Rb, Cs, Sr. und Ba, die er in Form von Bädern auf die Haut einwirken liess, zu beweisen suchte, fand LEHMANN dasselbe bei Anwendung von Natrium und Calcium in wässriger Lösung.

Von den Anionen wurden am häufigsten Jodid-Ionen zu Versuchen herangezogen, wobei man verschiedentlich kleinere Mengen von Jodiden im Urin nachweisen

konnte. Man versuchte das so zu erklären, dass das Jodion ähnlich dem Chlorion die negative elektrische Ladung und damit die Kapazität für die Quellung im Wasser verstärkt (13). Man (193) fand ausserdem eine starke Abhängigkeit dieser Durchgängigkeit von der Anwendungsweise und dem Grad der Konzentration der Lösung, und zwar steige diese mit wachsender Konzentration. Jedoch komme eine in hoher Konzentration angewandte Substanz mit ätzender Wirkung weniger zur Penetration als eine in niedriger Konzentration ohne nennenswerte Hautreizung (157).

JOHNSTON und LEE (70) stellten Versuche mit wässrigen Lösungen von radioaktivem Kochsalz, die sie vermischt mit verschiedenen Salbengrundlagen in die Haut einrieben, an. Sie fanden kurze Zeit nach der Einreibung Radioaktivität in entfernten Körperstellen und auch im Urin. Wurden diese Salben jedoch nur aufgetragen, ohne sie einzureiben, so war keinerlei Resorption nachzuweisen. Das bedeutet, dass nur die intensive mechanische Reizung der Haut diese herbeiführte. STARKENSTEIN (192) u. a. stellten 1936 die Behauptung auf, dass die Durchgängigkeit der Haut für fettlösliche Stoffe auf dem Vorhandensein eines Sterolphosphatidgerüsts in der Haut beruhe. Das gehe auch daraus hervor, dass die mit Chloroform oder Äther, die Cholesteron lösen, oder mit Saponin, das Cholesteron ausfällt, behandelte Haut für wasserlösliche Stoffe durchgängiger wird, andererseits aber die Durchgängigkeit für fettlösliche Verbindungen herabsetzt.

Fettlösliche Stoffe werden nach allgemeiner Auffassung (158) ziemlich schnell und vollständig resorbiert, noch besser aber Stoffe, die sowohl fett- wie auch wasserlöslich sind. Wo das Optimum dieses Verhältnisses der Wasser-Fettlöslichkeit liegt, ist nicht völlig geklärt. Stoffe, die diesem Optimum nahekommen, dringen mit einer Schnelligkeit durch die Haut, die gleich der bei gastrointestinaler oder sogar parenteraler Verabreichung sei. Der Grad der Resorption in der Haut stimme jedoch nicht mit dem Lipoidlöslichkeitsgrade überein. Öllösliche Körper diffundieren durch die gesunde Haut und nehmen ihren Weg wahrscheinlich über die Talgdrüsen, die sie reizen und empfindlich machen. Resorptionsfördernde Massnahmen wie die Massage und die Wahl des richtigen Schmelzpunktes verbessern die Wirkung. Zur Steigerung der Penetration eventuell zugesetzte chemische Präparate haben bei den öllöslichen Stoffen wenig Bedeutung, wohl aber das Einmassieren, das Schädigen der Haut, die Erzeugung von Hyperämie.

Wenn wir (68) fettlösliche Substanzen perkutan zur Resorption bringen wollen, so applizieren wir sie meist in Salben, öfter auch in öligen Lösungen. Bei ihren Versuchen zur perkutanen Resorption fettlöslicher Substanzen gingen JADASSOHN und PFANNER von folgenden Überlegungen aus: Was geschieht, wenn man eine fettlösliche Substanz in einem fettfreien organischen Lösungsmittel, z.B. in Aceton oder Alkohol, mit einem Zusatz von Wasser auf die Haut bringt?

Das Lösungsmittel verdunstet, die in ihm enthaltene Substanz begibt sich jetzt nach dem Verteilungsgesetz von MEYER-OVERTON in das Medium, in dem sie am besten löslich ist, d.h. in die fetthaltigen Bestandteile der Hornschicht und

der Epidermis. Ganz analog dürften die Verhältnisse sein, wenn die Substanz ungelöst z.B. gut emulgiert auf die Haut gebracht wird. Wird sie aber in Salbe auf die Haut gebracht, so könnten die Resorptionsbedingungen viel ungünstiger sein. Warum soll die Substanz die auf der Haut liegende Salbe verlassen, in der sie ja gut löslich ist.

Sorgfältige Untersuchungen von ELLER und WOLFF (42) zeigten, dass tierische und pflanzliche Fette und Öle in die Haut eindringen und zwar hauptsächlich durch die Talgdrüsen und die Haarfollikel.

ROTHMAN (159) nimmt an, dass die Absorption von Fettstoffen schlecht ist, weil diese in einem kolloiddispersen Zustand vorliegen, wogegen LAUGH (82) den Grund dafür in der Unlöslichkeit derselben im Wasser sieht.

Nach der OVERTON'schen Theorie ist die Absorbierbarkeit einer Substanz ja von deren Lipoid-Wasserlöslichkeit abhängig. Die Penetration wird also selbst in den Haarbalgdrüsen um so langsamer sein, je mehr hydrophob das Fett ist.

DUEMLING (41) fand, dass Fette selbst nicht tief in die Follikel eindringen, dass aber die Beigabe von angefeuchteten Substanzen ihr Eindringen wesentlich begünstigt. BARAIL und PESCATORE (3) versuchten Klarheit in der Frage der Absorption von Fettstoffen durch Untersuchungen mittels radioaktiver Isotope zu bringen. Sie fanden, dass die amerikanische "Cold cream", wenn sie mit Walrat hergestellt ist, kein Eindringen dieses Walrats zeigt. Das ist um so verwunderlicher, da Walrat einer von jenen Salbenbestandteilen ist, die stark hydrophil sind.

Phenol-Verbindungen, wie Salicylsäure, Resorcin, Hydrochinon und Pyrogallol durchdringen, wie bereits oben erwähnt, die Haut sehr leicht aus jeder Trägersubstanz und zwar aufgrund ihrer keratolytischen Eigenschaft.

In früherer Zeit (160) gab es durch die Anwendung der Karbolsäure auf grösseren Hautbezirken schwere Vergiftungen mit oft tödlichem Ausgang. Erst 1939 nahm man die Suche nach der Ursache dieser Erscheinungen auf und fand, dass Phenol in hoher Konzentration die Proteine zur Koagulation bringt. Dadurch kommt es zur Bildung grosser Eiweisskörper, deren Fettlöslichkeit und Durchdringungsvermögen völlig anders ist als die freier Phenole.

Salicylsäure, die am häufigsten in Experimenten getestete Substanz, dringt mit äusserster Leichtigkeit durch die Haut und zwar aus wässrigen und alkoholischen Lösungen wie aus Salben. Diese Fettlöslichkeit ist aber das Verdienst der nicht dissoziierten Moleküle, nicht das der Salicylionen.

Hormone, wie östrogene Hormone, Testosterone, Progesterone und Desoxycorticosterone durchdringen laut ROTHMAN (161) die unversehrte Haut augenblicklich und mit grosser Leichtigkeit. Über das Verhalten der Cortisone ist man sich augenblicklich noch nicht völlig im klaren. Man (17) berichtet teils von tiefgreifenden morphologischen Veränderungen der Haut bei Anwendung derselben, teils nimmt man an, dass Cortison besonders bei Anwendung in Form des Cortisonacetats bei lokaler Anwendung deshalb unwirksam sei, weil es einige chemische Umwandlungen durchmachen müsse, um biologische Wirksamkeit zu erlangen. Zu diesen chemischen Umsetzungen sei jedoch die Haut nicht

imstande. Die Beobachtung, dass Hydrocortison sich im Gegensatz dazu als wirksam erwies, scheint diese Annahme zu bestätigen. Insulin vermag nach übereinstimmenden Angaben die intakte Haut nicht in nennenswerter Menge zu durchdringen. Dagegen haben die Thyreoglobuline eine gute Penetration gezeigt.

Wie aus oben Gesagtem hervorgeht, folgen wasserlösliche Körper ganz anderen Permeationsgesetzen als fettlösliche. Es müssen also die Vitamine gemäss ihrem Verteilungskoeffizienten in zwei Gruppen eingeteilt werden (22). Zur ersteren gehören die wasserlöslichen Vitamine B C und H. Vitamin B zeigt bei Permeationsversuchen nur sehr geringe und ungleichmässige Permeation, wird aber durch Jontophorese ohne weiteres in die Haut eingeschleust und resorbiert (72).

Bei Lactoflavin konnte keine Resorption nachgewiesen werden. Vitamin C konnte bei Verabreichung in entsprechenden Trägersubstanzen zur Resorption gebracht werden (78), jedoch sei die Applikation in Salben zwecklos, da das Vitamin dabei ohne besondere Schutzmassnahme schnell zersetzt würde (79). Aufgrund spektroskopischer Untersuchungen stellte BÖHM (6) eine Verwandtschaft zwischen dem Vitamin H und Lactoflavin fest und wies nach, dass das Vitamin H und das Acetylcholin in der Biologie der Haut in engem Zusammenhang stehen. Es ist nach SCHULZ (186) wasser-, nach MILBRADT (105) aber fettlöslich und wird nach Angabe beider gut durch die Haut resorbiert.

Von den fettlöslichen Vitaminen, die nach übereinstimmender Ansicht durch die Haut leicht penetrieren, ist in erster Linie das Vitamin A zu erwähnen (162). Es zeige, wie das FLESCH durch Versuche an Ratten und Menschen nachzuweisen suchte, keine nennenswerte perkutane Penetration. Wie jedoch aus zahlreichen Literaturangaben (23) hervorgeht, kann es bei Applikation in einer geeigneten Trägersubstanz durchaus zur Penetration und auch zur Resorption gebracht werden.

Das Karotin, also das Provitamin A, ist öllöslich und zeigt ähnliche Penetrationsverhältnisse wie das Vitamin A selbst. Es zersetzt sich leicht im Licht und wird wie das Vitamin A selbst in Trägersubstanzen, die Fette mit einer hohen Peroxydzahl enthalten, weitgehend zerstört.

Das ebenfalls öllösliche und oxydationsempfindliche Vitamin D zeigt gute Permeationsverhältnisse und findet ausgedehnte Anwendung zu dermatologischen und kosmetischen Zwecken (24; 113; 92).

Das Vitamin F, ein stereoisomeres der Linolsäure, kommt nach HINSBERG (63) in allen natürlichen Fetten und im Weizenkeimöl vor. Es ist ebenfalls fettlöslich und zeigt demzufolge gute Permeationstendenz.

Die fettlöslichen Vitamine E und K haben bisher weder dermatologische noch kosmetologische Bedeutung erlangt. Man findet deshalb auch kaum Angaben über ihr Verhalten im Bezug auf die Hautdurchdringung (25).

Als Gemische von Vitaminen ist der in der Dermatologie seit langem bekannte und verwendete Lebertran, sowie das in Amerika vielfach angewandte Avoca-

toöl, das die Vitamine A, B, D und E enthalten soll, aufzufassen. Beide zeigen in Salben oder Cremes eingearbeitet gute Penetrationstendenz.

Chlorophyll stellt nach Auffassung mehrerer Autoren (14) ein Wachstumsvitamin dar und werde von der Haut aus gut resorbiert.

Fettlösliche Vitamine werden durch Bindung an Eiweiss wasserlöslich (60). Deshalb sei abgebautes Milcheiweiss gut geeignet zur Aufnahme von fettlöslichen Vitaminen, besonders solcher des Lebertrans.

Theoretisch ist eine Absorption von wasserlöslichen fettunlöslichen Nicht-elektrolyten, wie sie die Kohlenhydrate darstellen, durch eine Membran, die undurchlässig ist für flüssiges Wasser, nicht zu erwarten. Diese Annahme fand man bei Versuchen, die sich mit dem Penetrationsverhältnis von Fruktose, Galaktose und Glucose befassten, bestätigt (163).

WALZER (198) beschreibt Versuche, in denen es ihm gelang, die Eindringung von Eiweisskörpern durch Einreiben in die Haut nachzuweisen. Dieselbe Beobachtung machten auch amerikanische Autoren. Jedoch ist bei der Einbringung von Eiweisstoffen in die Haut mit allergischen Reaktionen zu rechnen (61).

5. DIE BEDEUTUNG DER TRÄGERSUBSTANZEN.

Neben dessen chemischen Eigenschaften kommt der Verordnungsform eines Stoffes in Bezug auf seine Eindringungsfähigkeit in die Haut eine massgebliche Bedeutung zu. Man gibt die einzelnen Stoffe bzw. Verbindungen zu diesem Zweck einer Trägersubstanz zu mit der Absicht, damit sowohl die Applikationsform als auch die Permeation durch die Haut hindurch zu verbessern. Nun folgen aber diese Trägersubstanzen je nach Art ihrer Zusammensetzung eigenen Permeationsgesetzen.

Nach allgemeiner Auffassung (7) ist die Tiefenwirkung kühlender Umschläge am geringsten und zeigt eine steigende Zunahme in der Reihenfolge Puder, Trockensalbe, Schüttelmixtur, harte und weiche Paste. Sie ist am grössten bei Salben, Dunstverbänden oder gar fettfeuchten Dunstverbänden.

Ausser gelegentlichen Ausnahmen, z.B. würden Sexualhormone aus wässrigen Lösungsmitteln besser absorbiert als aus öligen, geht die Ansicht dahin, dass im allgemeinen die Absorption aus Fetten (Salben) und fettigen Lösungen schneller und besser vor sich geht (164). Es erübrigt sich deshalb, in diesem Rahmen auf andere Applikationsformen einzugehen, während es notwendig erscheint, die Penetrationsverhältnisse der verschiedenen Salbengrundlagen näher zu berücksichtigen.

Bei CZETSCH-LINDENWALD (26) findet man folgende Definition der Salben: Salben sind zum äusseren Gebrauch bestimmte Arzneimittelzubereitungen, die bei Zimmertemperatur streichbar sind und mit Ausnahme der Glycerinsalbe beim Erwärmen schmelzen.

Zur Frage, ob und inwieweit Salbengrundlagen durch die Haut aufgenommen werden, gehen die Meinungen in der Literatur auseinander (27). MIYAZAKI (101) kommt aufgrund ausgedehnter Versuche zum Schluss, dass Adeps suilli, adeps

lanae, Ol. olivarium und Vaseline gut durch die Haut eindringen. JOLLES (71) gibt an, dass mineralische Fette und Wachse als körperfremde Substanzen eine wesentlich geringere Eindringungsfähigkeit als tierische und pflanzliche Fette und Öle besitzen, und zwar gehe die Penetration hauptsächlich durch die Haarfollikel vor sich. Resorbiert würden sie alle nicht, jedoch dringen die echten Fette tiefer ein, sie emulgieren leichter und bilden glanzlosere Schichten. Das Wollfett dringe infolge seiner Emulgierfähigkeit besonders schnell ein. Ob und wie sich die immer wieder betonte "Hautaffinität" in der Haut auswirkt, ist eindeutig noch nicht erwiesen.

STAHL (191) stellt fest, dass bei Ersatz des Oberhautfettes auch ein diesem ähnliches Gemisch, also Wachse, Fette, freies Cholesterin und nicht so sehr tierische von der Natur zu anderem Zwecke bestimmte Cholesterinester zur Anwendung kommen sollten.

Die Fette und Kohlenwasserstoffe könnten in die Tiefe der Haut nicht eindringen, nicht nur wie UNNA (195) meint, weil sie durch die cholesterin- und Ölsäurereichen Schichten nicht durchkommen, sondern, weil sie durch die wasserreichen Schichten nicht durchkönnnten. Fett sei für Fett und Wasser für Wasser kein Hindernis, wohl aber Wasser für Fett und umgekehrt. Da die Haut beides enthält, sei sie gegen Wasser und Fett so widerstandsfähig.

Um trotzdem eine möglichst tiefe Durchdringbarkeit der Haut zu erreichen, ist man gezwungen, zu Emulgatoren oder fertigen Emulsionen, z.B. Wasser-in Öl-Emulsionen, wie sie im Hautfett der tieferen Hautpartien vorliegen, zu greifen (28). UNNA (196) empfahl dazu den Zusatz von Kaliseifen, also Öl- in Wasser-Emulgatoren. Diese dringen tief ein, genau wie schleimhaltige Salben, während Fette und Paraphinkohlenwasserstoffe nach MACHT (90) nicht tief in die Haut eindringen. Deren Vorteil liege mehr in ihren erweichenden und schützenden Eigenschaften, sowie in ihrer Funktion als Fixiermittel. Ebenso kommen auch WINTERNITZ und NAUMANN (201) aufgrund ausgedehnter Versuche mit Olivenöl und Schweinefett zu dem Ergebnis, dass diese Stoffe bei Einreibung auf der Haut von der Epidermis aufgenommen werden. Jedoch wird über die Tiefe der Penetration nichts ausgesagt ausser der Feststellung, dass der anatomische Bau der menschlichen Haut bei intakter Epidermis nur wenig hautfettlösliche und unlösliche Stoffe durchlässt. Von neueren Untersuchungen über die Permeation verschiedener Stoffe, die in Salbengrundlagen Verwendung finden - der Nachweis wurde mit der Fluoreszenzmethode gemacht - berichten BORELLI und METZGER (8).

Es wurden Versuche mit Fetten, Kohlenwasserstoffen, Wasser- in Öl-Emulsionen, wasserlöslichen Salbengrundlagen, Wachsen sowie eine Reihe weiterer handelsüblicher gefässwirksame und hyperämisierende Wirkstoffe enthaltenden Präparaten durchgeführt. Man fand dabei eine unterschiedliche Eindringungsfähigkeit der einzelnen getesteten Substanzen, die von einer geringen Absorption in den obersten Epidermisschichten bei den Fetten, Kohlenwasserstoffen und Wachsen bis zu einer diffusen Penetration bis in die Cutis, wie sie vor allem die Gruppe

der Wasser- in Öl-Emulsionen und der wasserlöslichen Salbengrundlagen und Schleimsalben auf Serolgrundlage zeigten. Diese bessere Permeationsfähigkeit dieser Substanzen fand man durchaus übereinstimmend mit deren übrigen pharmakologischen Eigenschaften. Vermutete man doch seit jeher, dass Emulsionen gute Eindringungsfähigkeiten besitzen, dass wasserlösliche Dermatica leichter in die Interzellularspalten der Haut eindringen könnten, während fettlösliche Grundlagen dazu mehr auf dem Weg über die Haarfollikel und Talgdrüsen angewiesen seien. Verfasser kommen aufgrund der erhobenen Befunde zu dem Schluss, dass eine Durchdringung der Epidermis bis zur Eindringung in die Cutis für geeignete Salbengrundlagen durchaus möglich sei. Zwar stehe die transfollikuläre Penetration dabei im Vordergrund, jedoch sei auch die indirekte transepidermale Durchdringung offenkundig.

Nach dem oben Gesagten muss also die Frage, ob eine Salbe in die Haut eindringt, grundsätzlich wahrscheinlich bejaht werden.

MEYENBERG (97) sagt: die Salben spielen als Vehikel eine grosse Rolle, Fette vermitteln nicht nur die Resorption, sondern werden selbst resorbiert. NARUSE (115) fand bei Versuchen, dass Lecithinvaseline eine bessere Resorption zeigte als Lanolinvaseline.

Die Eindringungstiefe wird von der Art der Salbe bzw. deren Aufbereitungsform und der Applikationsweise abhängig sein. Nach Arbeiten von BÜRGI (15) dringen gelöste Stoffe wohl sämtlich durch die intakte Haut ein allerdings in sehr verschiedenem Grade. Inwieweit Salben und Salbengrundlagen dabei selbst zur Wirkung kommen, wird in einem späteren Kapitel zu besprechen sein. Hier interessiert vor allem die Bedeutung der Salbe als Trägersubstanz oder Vehikel für andere Stoffe.

Die Wichtigkeit der Absorptionsfähigkeit der Trägersubstanz bringt BLISS (5) folgendermassen zum Ausdruck: Die Eigenschaften und Mengen des wirksamen Mittels selbst sind von untergeordneter Bedeutung gegenüber der Salbengrundlage, die den entscheidenden Faktor für die Absorption durch die Haut darstellt. Die Permeabilität eines Stoffes wird deshalb in hohem Masse von der Natur des Vehikels abhängig sein, allerdings wird eine Substanz, die wegen ihrer chemischen und physikalischen Struktur nicht imstande ist, die Haut zu durchdringen, auch in einer noch so guten Trägersubstanz nicht dazu in der Lage sein. Andererseits ist ROTHMAN (165) der Ansicht, dass eine Substanz, die die Haut irgendwie durchdringt, ziemlich unabhängig ist vom Lösungsmittel im Bezug auf ihre Penetration und den Weg, den sie dabei nimmt.

Die meisten Autoren stimmen darin überein, dass die Zunahme der Hauptpenetration einer Substanz bei Wahl eines geeigneten Vehikels auf die Förderung der transfollikulären Absorption zurückgeht.

MAC KEE (89) wies in Versuchen nach, dass keines der dabei getesteten Vehikel die epidermale Barriere durchbrechen konnte.

Nach ROTHMAN (166) ist der Vorgang, durch den ein Vehikel die transfollikuläre Permeation beschleunigt, ein zweifacher. Der erste ist eine Zunahme der An-

feuchtung, woraus der zweite mehr mechanische Faktor resultiert. Der Stoff wird in einen intimeren Kontakt mit der Follikelmündung gebracht, wobei die eingebettete wirksame Substanz schneller und in grösserer Menge an die absorbierende Oberfläche der Talgdrüsenzellen und Follikelseitenwänden gelangt. Dieser Effekt werde am besten erreicht mit geschmeidigen Salben, die in gleichmässig dünner Schicht auf die Haut gestrichen werden können. Die richtige Wahl des Schmelzpunktes ist für die Intensität der Salbenwirkung ebenfalls wichtig. UNNA schlägt vor, Salben aus hoch- und niederschmelzenden Komponenten zu mischen. Die niederschmelzende Komponente dringe leicht ein, insbesondere natürlich, wenn ihr ein Emulgator als Vermittler zugeführt wird (29).

In der Literatur (167) ergibt sich nirgends ein Anhalt dafür, dass Salbe oder irgendeine andere Art von Vehikel als Transportmittel in die Zellen selbst dient. Dagegen liegen Angaben vor, dass Vehikel und eingeschlossene Wirksubstanz in den Follikeln voneinander getrennt und in verschiedener Zeitdauer resorbiert werden. Diese Erkenntnis legt die Frage nahe, ob es nicht vorteilhaft wäre, solche Vehikel zu wählen, die die Wirksubstanz nicht allzu fest binden, um eine Trennung vor der Zellabsorption zu begünstigen. Tatsächlich nahm man an, je grösser diese Neigung zur Trennung, desto intensiver wäre die Absorption und fand diese Annahme auch durch klinische Erfahrung bestätigt.

Man darf jedoch diese Theorie nicht zu weit treiben, denn ist eine Substanz gänzlich unlöslich oder verhardt indispers im Vehikel, wird also überhaupt nicht gebunden, so werden die groben Teilchen nicht penetrieren. Feinverteilte feste Substanzen penetrieren besser als grobe Teilchen derselben Substanz (83).

Auf der Suche nach solchen Substanzen entwickelte man die Öl- in Wasseremulsionen (49). Ö/W-Emulsionen verdienen besondere Beachtung wegen der Ansicht, dass diese die perkutane Penetration von eingeschlossenen Wirkstoffen ausserordentlich fördern. Der Grund dafür sei in physikalischen Vorgängen zu suchen. Die feuchte Fläche ist nicht gut mischbar mit der fettigen und deshalb habe der Wirkstoff nur geringen Kontakt mit dem Träger (168).

ZHEUTHLIN und FOX (203) fanden, dass wassermischbare Stoffe und Öl- in Wasseremulsionen bedeutend leichter den ihnen beigegebenen Wirkstoff abspalten als fettige Stoffe und auch leichter als W/Ö-Emulsionen. Jedoch ist eine disperse wässrige Phase in einer fortgesetzt öligen, eine W/Ö-Emulsion, nicht unbedingt den waschbaren Grundlagen, in denen die ölige Phase dispers und die wässrige Phase fortgesetzt ist, also einer Ö/W-Emulsion, unterlegen. Jedoch enthalten viele abwaschbare Grundlagen feuchtende Agentien und haben vermisch mit einigen Emulsionsstoffen einen erheblich beschleunigten Effekt auf die Penetration. KUTZIM (77c) fand in seinen Versuchen, dass hydrophile Grundlagen bei nassender Haut die grösste Absorption der darin inkorporierten Substanzen bedingen, während die lipophilen Grundlagen für die normale Haut die grösste Absorption zeigen, und zwar dringen sie in der Reihenfolge Vaseline, Silikon, Ö/W-Emulsion, Polyäthylenoxyd ein.

6. RESORPTIONSFÖRDERNDE MASSNAHMEN.

Als wichtigste chemische Massnahme zur Resorptionssteigerung bezeichnet SCHMIDT-LA BAUME (37) den Zusatz von Emulgatoren. Die Emulgierung erleichtert den Eindringen der Salbe, vergrössert die Kontaktfläche und lege ihre Ebene in tiefere Hautschichten. Welchen Emulgator man nimmt, ist vom Medikament und dessen Phasenlöslichkeit in Öl oder Wasser, seiner Empfindlichkeit und seinem Verhalten dem in Aussicht stehenden Medikament gegenüber abhängig. Er beschreibt (179) Ö/W-Emulsionen auf der Basis von Fettalkoholen, die eingehend technisch und klinisch als Grundlagen für pharmazeutische Salben im Vergleich zu den sonst üblichen Wollfett- und Vaselinsalben geprüft wurden. Diese Fettalkohole liessen sich leicht zu homogenen gut verstreichbaren weissen Emulsionen verarbeiten, die innerhalb eines breiten Temperaturbereiches brauchbar waren und gute Verarbeitbarkeit aufwiesen. Zusätze eines flüssigen Wachsesters ergaben eine deutliche Tiefendiffusion. Mit diesen Ö/W-Emulsionen liessen sich infolge ihrer Elektrolytbeständigkeit die gebräuchlichsten therapeutischen Wirkstoffe einwandfrei verarbeiten.

Nach Durchsicht der umfangreichen Literatur (170) über das Problem der Vehikelfunktion wird es offensichtlich, dass verschiedene Trägersubstanzen optimal sind für verschiedene Stoffe und es ist zwecklos, nach der besten Form eines Vehikels allgemein zu suchen.

Die Faktoren, die die perkutane Permeation eines Stoffes begünstigen, lassen sich einteilen in solche, die einen günstigen Einfluss haben ohne irgendwelche beschädigende Wirkung und jene, die die epidermale Barriere niederbrechen, wobei unphysiologische Bedingungen geschaffen werden.

Zur ersten Gruppe gehören zwei Typen, nämlich Faktoren, die die transepidermale und solche, die die transfollikuläre Absorption begünstigen. Der einzige Faktor, der nach ROTHMAN die transepidermale Absorption zu begünstigen scheint, ist die Feuchtigkeit (169).

Nach ROTHMAN erhöhen organische Lösungen wie Äther, Benzin und in geringem Masse auch Alkohol die perkutane Permeation und zwar durch direktes Angreifen an den lipoidhaltigen Bestandteilen der Zellmembran. Die Absorption steige nach Behandlung mit solchen Lösungen sowohl aus wässrigen Lösungen wie auch aus jedem anderen Vehikel. Diese Erscheinung ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass diese Lösungen den Talgbelag auf der Hautoberfläche und dem Drüsenapparat lösen und damit die Voraussetzung zur Anfeuchtung und Penetration schaffen. MIESCHER (99) fand, dass die Penetration fettunlöslicher Substanzen durch organische Lösungen nicht gefördert wird.

Ätherische Öle und hautreizende Substanzen wie Kohlensäure, Ammoniak, Alkalien erhöhen die Resorptionsgrösse, sofern sie Emulgatoren sind. Sie lockern das Gewebe auf, verbessern die Durchblutung und verstärken dadurch die Aufnahmereitschaft (30). Auf die gleiche Art beeinflusst die Zugabe von Saponinen zu Salben die Penetrationskraft derselben (106).

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, dass die Penetrationssteigerung durch geeignete Vehikelsubstanzen hauptsächlich auf einer Emulgierwirkung beruht. Es kommt also bei Anwendung dieser Substanzen auf der Haut zur Einbeziehung von Hautbestandteilen vor allem aus der diese überziehende Fettalgschicht in diese Emulsion.

Aus älteren Arbeiten der UNNA-Schule (91) wissen wir, dass die gesunde Hautoberfläche an den meisten Stellen des Körpers sauer ist, wogegen manche Krankheiten ein alkalisches p_H verursachen. Alkalisch reagieren ferner die Partien unter den Achseln, die Genital- und Analgegend und die Haut unter den Brüsten der Frau. Der Säuremantel ist ein Schutz gegen Bakterieneinwirkung, seine niederen Fettsäuren werden wir daher nach Möglichkeit nicht neutralisieren. Alkalisch reagierende Salben und Creams werden daher nur in Ausnahmefällen auf der gesunden Haut anzuwenden sein, um nicht ein wichtiges Bollwerk gegen Infektion zu vernichten und den Nährboden für pathogene Keime zu verbessern. Die Kosmetik hat sich diesen Forderungen nicht verschlossen, stellt nach Möglichkeit saure Creams her und vermeidet Borax und Seife als Zusatz (118; 133; 176). Man sollte nach REDGROVE (134) Magnesium- und Natriumcarbonat in Salben möglichst vermeiden, während Substanzen wie Sapamine, Alkoholsulfonate, Zitronen- und Milchsäure zum Ansäuern geeignet seien. Daraus ist zu ersehen, dass für die Behandlung und Pflege der gesunden Haut in vielen Fällen eine Salbe mit einem p_H , das kleiner ist als 7, vorzuziehen sein wird (31).

Ausser der Penetrationsverbesserung durch Wahl geeigneter Trägersubstanzen und entsprechende Applikationsweise sei hier der Vollständigkeit halber noch eine allerdings mehr für experimentelles Arbeiten geeignete Methode zur Penetrationsbeschleunigung und -verbesserung angeführt, die Elektrophorese. Man versteht darunter allgemein den Vorgang des Transportes von Stoffen durch direkten elektrischen und zwar galvanischen Strom. Ausser der dabei bewirkten Jontophorese, das ist der Transport von dissoziierten Ionen von einer Elektrode zur anderen, kommt es dabei auch zur Kataphorese, dem Transport von nichtdissoziierten Ionen und Kolloiden und der sogenannten Elektroosmose, d.h. der Umlagerung von Wasser durch eine Membranstruktur mit Hilfe einer elektrischen Ladung (171).

Auch durch Anwendung von Ultraschallwellen hat man eine erhebliche Permeabilitätssteigerung festgestellt (122). Durch die durch die Ultraschallwellen hervorgerufenen heftigen Druck- und Zugunterschiede komme es in den bestrahlten Hautpartien zu einer erhöhten Durchblutung und diathermischen Wärmewirkung, wodurch sich die starke Permeabilitätsstärke erklären lasse (57).

7. ZUSAMMENFASSUNG DES ALLGEMEINEN TEILS.

Zusammenfassend lässt sich über die Penetration von Stoffen in die Haut sagen:

Es gelten je nach den in Frage kommenden Substanzen verschiedene Gesetze (58). Die meisten Gase und flüchtigen fettlöslichen Flüssigkeiten (Carbide, Halogen-derivate, Alkohole, Ester, Phenole und flüssige organische Basen) werden unverändert aufgenommen.

Schwefel, Quecksilber, Jod, Alkalisulfide und Schwermetallsalze werden in den Epidermiszellen und ihren Sekreten chemisch umgewandelt. Wieder andere Substanzen können die Hautbarriere nur durchdringen, wenn sie an ein passendes Vehikel von flüssiger oder weicher Form gebunden sind, Alkaloide, fettlösliche Hormone, Sulfanilamide. Wasser, wasserlösliche Stoffe und die meisten Mineralsalze werden durch die Haut nicht aufgenommen. Doch ist es mit dem Effekt der fortlaufenden Strömung, der Elektrophorese möglich, Salze der Alkali-Erdalkalimetalle und Alkaloide einzuverleiben.

Die Fette und Kohlenwasserstoffe wie Vaseline dringen nicht durch die Haut. Diese Substanzen können höchstens durch Massage in die Haarfollikel und Drüsen gebracht werden, wobei diese Vehikel, ohne die Wand der Follikel oder Drüsen zu permeieren, die Medikamente den Zellen dieser Anhangsorgane abtreten.

Für den Permeationsablauf sind ferner von grosser Bedeutung (148):

1. die Auswahl des optimalen Vehikels,
 2. die Inkompatibilität des Pharmakons gegenüber der Gleitschiene.
- Hierbei kommt es besonders häufig bei den Emulsionen zu einer Zustandsänderung, d.h. Zerstörung des Vehikels, wobei sich nach Ansicht von MONCORPS besonders die Öl- in Wasseremulsionen als weniger widerstandsfähig erwiesen haben. Bei Vehikeln von physikalisch-salbenartiger Konsistenz liegen keine stringenten Beweise dafür vor, dass die Salben, aus denen incorporierte Pharmaka einwandfrei transkutan permeieren, selbst zur Penetration kommen. Tiefenwirkung und hohe Resorption seien daher als propagandistische Schlagworte abzulehnen. Der für manche Pharmaka erforderliche Quellungszustand der obersten Hautschicht ist sowohl durch den Wassergehalt der Grundlage, am besten in Form der W/Ö-Emulsion, als auch durch Hemmung der Perspiratio insensibilis mittels wasserundurchlässiger Abdichtung (Pflaster, homogene Grundlagen z.B. Vaseline) zu erreichen.

B. NACHWEISMETHODEN

Um den Durchgang bzw. das Eindringen eines Stoffes durch die Haut zu beweisen und den Weg, den sie dabei nimmt, zu verfolgen, bedient man sich verschiedener Nachweismethoden (172).

Da es bei diesen Versuchen darauf ankommt, die Durchdringungsfähigkeit von Stoffen durch die unversehrte Haut nachzuweisen, sind Tierexperimente, die nach Enthaarung der Haut durch Rasur oder andere Enthaarungsmethoden durchgeführt werden, nicht ohne weiteres zu verwerten.

Die am häufigsten geübte Methode des Nachweises, ob eine Substanz die Haut durchdrungen hat, ist nach ROTHMAN deren chemischer Nachweis im Blut, Urin, an inneren Organen oder in der Atemluft. Auch BLANK (4g) hält diese Methode der chemischen Erfassung der auf der Haut angewandten und resorbierten Substanzen im Blut für eine der brauchbarsten und aufschlussreichsten.

Noch leichter ist der Nachweis bei Stoffen, die am Orte ihres Einwirkens sichtbare Veränderungen hervorrufen (74).

Diese beiden Methoden versagen aber, wenn sehr kleine Mengen des Mittels zur Anwendung kommen oder Stoffe, die im Körper sowieso vorhanden sind. Auch bei Substanzen, die schon in kleinsten Mengen toxisch wirken (BLANK (4h) und GRIESMER (57a) berichten über Versuche mit Sarin - eine cholinesterasehemmende Substanz), sei dieses Verfahren nicht ganz einfach.

Eine neuere Methode wird von HEDINGER (59) beschrieben, der die mit der betreffenden Testsubstanz behandelte Hautstelle mit einer dicht abschliessenden Glashaube bedeckt und dann aus der Konzentrationsänderung bzw. Gewichtsänderung innerhalb der Testsubstanz auf die stattgefundene Penetrationsgrösse der Substanz schliesst (16).

Eine der sichersten Nachweismethoden perkutaner Penetration ist die mit allergieerregenden Stoffen. Bei Auftreten allergischer Reaktionen ist der Nachweis erbracht (100).

Diese letzten beiden Methoden dienen also mehr dem Nachweis, ob ein Stoff überhaupt in die Haut eingedrungen ist.

Um ausser dem Nachweis des stattgehabten Eindringens eines Stoffes auch den Weg, den dieser dabei genommen hat, festzulegen, bedient man sich histiochemischer Methoden. Dazu gibt man der Testsubstanz sog. Indikatoren also Farben bzw. Stoffe zu, die sich bei chemischen Reaktionen anfärben, in neuerer Zeit auch fluoreszierende Stoffe (9). Aus den nach bestimmten Zeitabständen angefertigten histologischen Präparaten lassen sich dann Aussagen über die Permeationsverhältnisse der gezeichneten Testsubstanz machen.

ROTHMAN (173) bezeichnet es allerdings als verhängnisvollen Irrtum, irgendwelche Indikatoren mit einer nichtgefärbten Substanz in bestimmtem Verhältnis gemischt zur Anwendung zu bringen und aus der Menge des absorbierten Indikators Rückschlüsse auf die der beigegebenen Testsubstanz zu ziehen. Oft würden nämlich in der Haut Indikator und Testsubstanz voneinander getrennt.

Die in neuester Zeit angewandten Nachweismethoden mittels radioaktiver Isotope, wobei der Testsubstanz radioaktives Material [TRONNIER (194) berichtet über Versuche mit radioaktivem Schwefel S^{35}] zugegeben wird, befähigten zum exakten qualitativen und quantitativen Nachweis einer Stoffabsorption durch die Haut. BLANK (4h) verwendete zu ähnlichen Versuchen radioaktiven Phosphor P^{32} . KUTZIM (77b) berichtet über eine Methode zur quantitativen Bestimmung der Absorption von Salbengrundlagen und der darin inkorporierten Substanzen pro Zeiteinheit durch die Haut. Und zwar bediente er sich dazu radioaktiver Substanzen und bestimmte die Absorptionsgrösse durch direkte Messung am Orte des Auftragens der Salbe auf die Haut. Zum Nachweis der Permeation fordert MONCORPS (114) stets verschiedene, in ihrer Deutbarkeit sich ergänzende Methoden anzuwenden, um so ein möglichst vollständiges Bild, sowohl über das Permeationsausmass, wie über die Permeationsrasanz zu gewinnen.

C. SPEZIELLER TEIL

1. NOTWENDIGKEIT UND MÖGLICHKEIT EINER ERNÄHRUNG.

Gibt es eine Ernährung der Haut bzw. eine lokale Beeinflussbarkeit derselben in diesem Sinne und wie lässt sie sich erklären?

Wie aus dem bisher Gesagten hervorgeht, ist es vielen Stoffen möglich, durch bzw. in die intakte Haut einzudringen. Werden diese Substanzen, soweit sie nicht gleich in den Lymph- oder Blutstrom aufgenommen und abtransportiert werden, am Ort ihres Eindringens verarbeitet?

In diesem Zusammenhang interessiert vor allem die Frage, ob es möglich ist, die Stoffwechselbilanz der Haut durch von aussen zugeführte entsprechende Nähr- oder Wirkstoffe oder sonstige Massnahmen im Sinne einer Ernährung zu beeinflussen.

In der Literatur gehen die Meinungen zu der Frage, inwieweit eine solche Ernährung überhaupt möglich ist, weitgehend auseinander. ROTHMANN (139) begründet die Notwendigkeit einer solchen Hauternährung, indem er darauf hinweist, dass nach neuesten wissenschaftlichen Forschungen die in sogenannten Hautnährcremes verwendeten Wirkstoffe Cholesterin, Lezithin, Vitamine und Hormone lebenswichtige Bestandteile des Hautfettes selber seien. Wenn irgendwo in der Haut oder in ihren Anhangsorganen zu wenig von diesen Wirkstoffen vorhanden ist, komme es zur Verfallserscheinung oder zu sogenannten Mangelkrankheiten der Haut. Vorzeitige Alterserscheinungen, Nachlassen der Hautspannung, Neigung zu Faltenbildung, verminderte Durchblutung, Spröde- und Rissigwerden, Fett- oder Wassermangel, abnorme Sekretion der Schweiss- und Talgdrüsen seien, wenn nicht innere Krankheiten solche Symptome verursachen, meist auf eine einseitige Ernährung oder eine völlige Unterernährung der Haut zurückzuführen.

SCHÖNFELD (183) verneint die Möglichkeit einer Stoffzufuhr durch die Haut im Sinne einer Ernährung: Eine Kalorienzufuhr durch die Haut, eine Ernährung durch Fette, Nährcremes usw. ist im Gegensatz zur Auffassung der Kosmetiker und ihrer Industrie s.E. nicht möglich. Ebenso lehnt OPPENHEIM (129) die Möglichkeit einer Einwirkung von Nährcremes, Hormoncremes, Vitaminsalben und Funktionsölen auf die Haut im Sinne einer Ernährung ab.

CZETSCH-LINDENWALD und SCGMIDT-LA BAUME (33) nehmen zu diesem vollkommen ablehnenden Standpunkt OPPENHEIMS folgendermassen Stellung: Durch die Spezialisierung und diesen ablehnenden Standpunkt, der den Hersteller und Verbraucher derartiger Kosmetika nicht befriedigt, ist die Pflege der gesunden Haut dem Hautarzt und Apotheker immer mehr entglitten. Die kosmetische Industrie geht eigene und oft fortschrittliche Wege und sucht den entstehenden Mängeln mit Salben und Cremes vorzubeugen oder vorhandene zu beseitigen. Sie erörtern dann an Hand zahlreicher Literaturangaben die Möglichkeit der Eindringung von Salben in die Haut und weisen darauf hin, dass die von Kosmetikern oft gebrauchte Redewendung von "leichter Resorption von Hautnährstoffen" und dgl. nicht den wirklichen Vorgängen entspreche, da man unter Resorption die Aufnahme eines Stoffes durch die Haut hindurch in die Blut- und Lymphbahn verstehe. Das Wort "Tiefenwirkung" erkläre das tatsächliche Verhalten der Salben und Cremes besser. Nach ausführlicher und kritischer Abwägung zahlreicher zu diesem Thema erfolgter Veröffentlichungen kommen diese Autoren zu dem Schluss, dass zwar eine Resorption von Fetten und Kohlenwasserstoffen durch die Haut hindurch nicht stattfindet, man jedoch den Fettmangel bei trockener und fettarmer Oberhaut kompensieren und ihr genügend Fett zuführen könne. Sie halten cholesterinhaltige Wachs-Fettsäureglycerinester-Gemische für dazu besonders geeignet. Die Möglichkeit der Beeinflussung der Haut von aussen im Sinne einer Substitutionstherapie durch Vitamine, Hormone und andere Wirkstoffe, vor allem auch die Anregung des Hautstoffwechsels durch Erzeugung einer gesteigerten Hautdurchblutung wird zugegeben.

ROTHEMANN (141) nimmt zu der hier aufgeworfenen Frage in durchaus positivem Sinne Stellung. Er erklärt: Die oft gestellte Frage, ob es überhaupt möglich ist, die Haut von aussen her zu ernähren, also durch perkutane Einverleibung von Nähr- und Wirkstoffen einen etwa fehlenden Bedarf zu decken, ist unbedingt zu bejahen. Dieses Problem sei nicht nur theoretisch-wissenschaftlich, sondern auch klinisch gelöst worden. Es konnte den Ausführungen des Autors (140) zur Folge bei Anwendung solcher Substanzen ein eindeutig nachweisbarer Einfluss auf die Zirkulation und die Zellerneuerung des Hautorgans, biokatalytische Steuerung der Drüsenfunktionen und eine auffallende vorteilhafte Steigerung der Hautdurchblutung beobachtet werden.

Über ähnliche Beobachtungen berichtet KUN (77) bei experimentellen Untersuchungen über den Einfluss von Hormonen auf die Haut. Er fand dabei eine erhebliche Dickenzunahme der Cutis, strukturelle Veränderungen in allen Schich-

ten und Hyperämisierung bedingt durch Dilatation und stärkere Blutfüllung der Hautgefäße.

COMEL (19) erklärte auf dem X. Internationalen Dermatologenkongress in London 1952, dass es tatsächlich möglich sei, unter Verwendung geeigneter Trägersubstanzen Hormone, Vitamine und andere wirksame Stoffe diadermal zu applizieren und eine eutrophische Wirkung, d.h. Verbesserung des Turgors, der Hauternährung und der Reaktionslage der Haut zu erzielen.

FISCHL (47) stellte fest, dass die Bildung von Hautrunzeln nicht mit morphologisch nachweisbaren Veränderungen des kollagenen und elastischen Gewebes einhergeht. Ausser von ihrem Durchblutungszustand sei der Turgor der Haut auch von deren Ernährungszustand abhängig. Bei einem bestehenden Nährstoffmangel in der Haut sei es möglich, diesen durch geeignete Nährstoffe, die in Form von Kohlehydraten und Fetten in feinst-emulgierter Form durch die Haut eingeführt werden könnten, zu beseitigen.

REIMANN (135) sieht in der Verwendung von Biokatalysatoren und biogenen Stimulatoren in der modernen Kosmetik einen Weg, um dem Alterungsprozess der Zellen durch Vermittlung neuer Wirkstoffe einen starken Anreiz zur Erneuerung zu geben.

Von allen Autoren gemeinsam wird auf die Bedeutung einer Steigerung der Hautdurchblutung durch geeignete Massnahmen zur Verbesserung der Hauternährung hingewiesen.

Da alle Körperzellen, also auch die Hautzellen ihre Nahrung aus dem Blutstrom entnehmen, wird eine verringerte Durchströmung der Haut mit Blut notwendigerweise Ernährungsschäden nach sich ziehen, die wiederum zahlreiche Hautschäden bedingen. Es liegt daher nahe, gegen solche Hautschäden als Therapie in erster Linie eine Verbesserung der Durchblutung anzustreben, damit die Haut wieder ausreichend mit Nährstoffen versorgt wird. Die Förderung der Hauternährung auf dem Blutweg hat gegenüber der perkutanen Salben- bzw. Cremetherapie den Vorteil, dass auf dem Blutweg den Zellen alle Stoffe zur Resorption geboten werden, insbesondere auch für ihren speziellen momentanen Bedarf. Dadurch ist eine Ernährung auf dem Blutweg jeder perkutanen überlegen (123).

Diesen Weg zur Erzielung einer besseren Hauternährung stellt auch CLAUSEN (18) heraus. Er geht von der Voraussetzung aus, dass das Altern des Körpers im allgemeinen und der Haut im besonderen eine Frage der verminderten Durchblutung ist. Er stellt die Forderung, zur Vermeidung dieser durch geeignete Massnahmen, wie Wärmeapplikationen, transpirationsfördernde und hyperämisierende Salben und kosmetische Hautpflege mit geeigneten Hautnährsalben beizutragen.

Um die ihr angebotenen bzw. die von ihr aufgenommenen Stoffe aufzuspalten und verwerten zu können, müsste die Haut mit Fermenten und Biokatalysatoren ausgerüstet sein. Zwar wird immer wieder betont, dass die Haut kein Verdauungsorgan sei, doch wurden in ihr zahlreiche dazu geeignete Fermente nachgewiesen.

Erstmals wies PORTER im Jahre 1914 Esterasen und Lipasen nach und berichtete, dass die Haut sehr reich an Fermenten sei, ja mehr solcher enthalte als die

Extrakte aller anderen Körperorgane (202).

SEXMITH und PETERSEN fanden 1917 neben Proteasen, Trypsin und Peptidasen Katalase und diastatische Fermente. In vielen weiteren Untersuchungen wurde seither das Vorkommen des Grossteils der bekannten Fermente auch in der Haut bestätigt. Unter diesen Fermenten wurde vor allem die Diastase wegen ihres weitverbreiteten Vorkommens und ihrer relativ leichten Nachweisbarkeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Auch LUTZ (86) führt zahlreiche Fermente an, die für das Zustandekommen der in der Haut sich abspielenden chemischen Umsetzungen wesentlich seien.

Er teilt sie in folgende Gruppen ein:

1. Hydrolasen, die den Abbau grösserer Moleküle zu einfacheren Spaltprodukten katalysieren, wie Proteasen, Carbohydrasen, Esterasen.
2. Desmolasen, die an den Kohlenstoffketten selbst angreifen und diese zu den Endprodukten des Stoffwechsels - Wasser, Kohlensäure und Stickstoffreste - abbauen, Fermente der Oxydoreduktion, Carboxydasen.
3. Ausserdem Polyphenoloxydasen und Peroxydasen, die die Oxydation eines Substrats bewirken, sowie Katalasen zur Spaltung von Wasserstoffsuperoxyd und Hyaluronidasen.

LIESEGANG (85) kommt bei seinen Studien über den Stoffwechsel der Haut zu dem Ergebnis, dass die in der Haut vorhandenen Fermente, tryptische und proteolytische sowie solche, die im Zucker und Fettstoffwechsel eine wichtige Rolle spielen, quantitativ und qualitativ von dem Gehalt des Blutes unabhängig seien und stets höher als dort. Ausserdem gehe der oxydative Atmungsprozess, der oxydative Zuckerabbau in der Haut in einem solchen Umfang vor sich, wie man ihn sonst nur in der Leber findet.

2. STOFFE BZW. STOFFVERBINDUNGEN, DIE ZUM ZWECKE DER HAUTERNÄHRUNG VORWIEGEND VERWENDUNG FINDEN, UND DEREN WIRKUNGSWEISE.

Mit einer solchen Vielzahl von notwendigen Fermenten und Wirkstoffen ausgerüstet, müsste also die Haut imstande sein, die ihr von aussen zugeführten bzw. angebotenen Nährstoffe auch zu verwerten. Von dieser Voraussetzung geht die moderne Kosmetik sowie jener Zweig der Medizin, der sich mit der Behandlung und Beseitigung von Mangel- und Abnützungserscheinungen im Bereich der Haut beschäftigt, die kosmetische Medizin aus.

Mit welchen Mitteln kann man der Forderung der Haut nach Aufbaustoffen und regenerierenden Substanzen am besten entgegenkommen, ist die nächste Frage, die sich hier aufdrängt.

Es werden in der Literatur mannigfache Möglichkeiten, Stoffe- und Stoffverbindungen angeführt, die diesem Zweck dienen sollen.

Nach ROTHMANN (142) unterscheidet sich eine Hautnährcreme von einer einfachen Fettcreme in zweifacher Hinsicht und zwar infolge ihrer Zusammensetzung und durch ihre Wirkung. Zwar habe die Hautnährcreme zunächst die Aufgabe

einer Fettcreme zu übernehmen, sie hat einen möglicherweise vorhandenen Fettmangel zu kompensieren, die Funktion der Talgdrüsen zu regulieren, einer Fettverarmung der Haut und deren Folgeerscheinung vorzubeugen, Dehnbarkeit und Geschmeidigkeit der Haut zu erhalten. In zweiter Linie soll eine Hautnährcreme die Haut mit dem fehlenden Nähr- und Wirkstoffen versorgen, also die natürliche Ernährung von aussen her ergänzen. Nach Ansicht des Autors habe eine zweckentsprechend zusammengesetzte und wirksame Hautnährcreme folgende Bestandteile: Sperröl oder Erussöl, Lecithin ex ovo, Nipagin (p-Oxybenzolsäuremethylester), Bienenwachs, Walrat adeps lanae anhydricum, Olivenöl und Weizenkeimöl oder Avocadoöl. Zur Steigerung der Wirkung könne man noch Karotin, für besondere Fälle von vorzeitigen Alterserscheinungen, bei Nachlassen der Hautspannung, Neigung zur Faltenbildung, sowie bei mangelhafter Durchblutung der Haut Follikelhormon zusetzen. Jedoch seien Hormoncremes als solche ausdrücklich zu kennzeichnen. Hautnähröle enthielten ausser den verfestigenden Wachsen und Fetten in der Regel die gleichen Bestandteile und finden bei Mangelerscheinungen, besonders bei Fettverarmung der Haut, aber auch bei Hypersekretion der Talgdrüsen zur Versorgung der Haut mit Fett- und Aufbaustoffen, zur Erhaltung der Elastizität der Haut, auch zum Schutze derselben vor schädigenden Umwelteinflüssen Verwendung. Bei normaler fettarmer und überfetteter Haut sei Cremebehandlung zu bevorzugen, bei empfindlicher Haut die Behandlung mit flüssigen Emulsionen z.B. mit ölreicher Gesichtsmilch vorteilhaft. Die wasserarme Haut müsse mit hochwertigen Nährcremes und geeigneten Gesichtswässern behandelt werden, die infolge ihrer Zusammensetzung geeignet sind, die Hautdurchblutung zu fördern und die Wasserverteilung in den Geweben zu regulieren. An anderen Stellen (34) wird empfohlen, um den Fettentzug bei trockner Oberhaut zu kompensieren und ihr genügend Fett zuzuführen, cholesterinhaltige Wachs- Fettsäureglycerinester-Gemische zu verwenden. Auch zur Verwendung von Lanolin - Wachs - Mischungen mit Lecithinzusätzen und fettfreien Stearatcremes wird geraten.

Auch von AUGUSTIN (2) wird Lecithin als günstige fettbildende Substanz bei nach Alkaligebrauch stark entfetteter Haut empfohlen. Nach VALDIVIA (197) wirkt Lecithin in kosmetischen Präparaten als Nährmittel für die Haut. Der Zusatz von Wachs zu Hautnährcremes soll einen beruhigenden Einfluss auf die Nerven des Epidermis ausüben (124).

Fettcremes dienen also zur Pflege der Haut, um sie zu schützen, ihr mangelndes Fett zuzuführen oder um ihr - mit Hilfe der Fettcreme - bestimmte Stoffe zu bestimmten Zwecken, meist zu dem der Anregung und Regeneration einzuverleiben (188).

Ausser den Fetten wurden auch Eiweisskörper besonders in Form des Milcheiweisses in Hautcremes zur Anwendung gebracht. Das im Milcheiweiss enthaltene Kasein ist ein Phosphorprotein. Phosphor spielt im Stoffwechsel und beim Aufbau der Zellen eine wichtige Rolle. Ferner sei von Bedeutung der Gehalt an Schwefel, der in Form einer Sulphydril-Gruppe an Eiweiss gebunden und zu biologischen Oxydations- und Reduktionsreaktionen befähigt ist. Auch der hohe Ge-

halt des Kaseins an aromatischen Aminosäuren wie Tyrosin und Tryptophan, die zu den lebenswichtigen Aufbaustoffen der Eiweisskörper zählen, wird hervorgehoben.

Es galt nun, das Milcheiweiss in eine biologisch-wirksame Form zu überführen. Dabei zeigte sich, dass durch einen leichten Abbau des Milcheiweisses zum Labilin die höchste therapeutische Wirkung erreicht wird. Eine besondere Bedeutung hat das aktivierte Milcheiweiss erlangt als Träger von Vitaminen des Lebertrans, und zwar werden fettlösliche Vitamine durch Bindung an Eiweiss wasserlöslich. Durch Verknüpfung von labilem Milcheiweiss mit Lipoiden seien aussergewöhnliche therapeutische Wirkungen erzielt worden. Amerikanische Forscher haben die Beobachtung gemacht, dass genuines Eiweiss, auf die Haut aufgetragen, in kurzer Frist völlig verschwindet und den Abbau des Eiweisses in der Haut dadurch nachgewiesen, dass in den Zellen der betreffenden Hautstellen spezifische Antigene vorgefunden wurden (155). Auch NOVAK (120) führt den hohen kosmetischen und therapeutischen Effekt von Milcheiweiss in feiner Verteilung als Emulsion enthaltenden Mitteln auf den Gehalt an lebenswichtigen Aminosäuren, ferner an Phosphor und Schwefel zurück. SCHRÖDER und CRASSETT (184) schreiben in einer Arbeit über Milcheiweissalben: Ein Präparat muss die für den Zellaufbau notwendigen Substanzen enthalten, darunter unentbehrliche Aminosäuren, speziell Cystin und Methionin. Durch die Aminosäuren erfahren die Synthesevorgänge in den Zellen eine Steigerung, und es werden toxische Stoffwechselprodukte entgiftet, welche Hautzellen schädigen können.

SEDGWICK (177), der über die Verwendung von Trockenpräparaten aus Voll- und Magermilch in allerlei kosmetischen Präparaten berichtet, kommt zu der Ansicht, dass die innerliche Anwendung der Milch auch heute noch der äusserlichen vorzuziehen sei.

Ein zum Zwecke der Zufuhr von Nährsubstanzen in die Haut verwendbaren, nicht zur Anaphylaxie und Sensibilisierung führenden Eiweisskörper wird von STEYSKAL in dem durch Massage einverleibten Eigelb gesehen und dessen umstimmende und aufbauende Wirkung von FISCHL (48) bestätigt.

Auch Kohlehydrate werden zur Beeinflussung des Stoffwechsels der Haut herangezogen, und zwar bestehe der Einfluss der Kohlehydratverbindungen in einer auslösenden Wirkung auf den Säftestrom und den Hautstoffwechsel, teils auf physikalischen, teils auf physikalisch-chemischen Gebiet (160). Durch das starke Reduktionsvermögen mancher Zuckerverbindungen werde die Bildung der obersten Hautschicht, der Hornschicht, gefördert. Es sei dazu Traubenzucker zu verwenden, da dieser als Monosaccharid von der Haut ohne weiteres assimiliert werde. Über die Wirkungen von Traubenzucker in Haut- und Körpercremes lägen gute Erfahrungen vor (126).

In neuerer Zeit (136) greift die Aktivierung von Körperpflegemitteln durch sogenannte Biokatalysatoren und biogene Stimulatoren immer mehr um sich. Durch Anwendung dieser Stoffe sei es möglich, dem Abnützungs- und Alterungsprozess der Zellen, der oft eine Folge der Verarmung an sol-

chen Substanzen sei, einen starken Anreiz zur Erneuerung zu geben.

Zur Anwendung kommen ausser den "klassischen Biokatalysatoren" Vitamine, Hormone und Fermente, auch naturgegebene Komplexe embryonalen Ursprungs der Placenta, Drüsengewebe und Gewebe aus junger zellteilungsfähiger Haut.

Biogene Stimulatoren nach FILATOW, z.B. Epidermin sind Organextrakte aus Drüsengewebe, Placenta, Lecithin und Cholesterin und der Haut junger Tiere. Sie bewirkten ausser einem Ausgleich im hormonalen Haushalt und einer vermehrten Epithelbildung auch eine erhöhte Hautaffinität aller Präparate. Durch Verwendung schwacher weiblicher Geschlechtshormone, z.B. Peröstron, bereite man auf dem Weg über eine erhöhte Hautdurchblutung den Boden für die Aufnahme von Wuchsstoffen vor und erziele eine Wachstumsanregung.

Die Anwendung von Vitaminen auf der menschlichen Haut wird in der Literatur fast allgemein befürwortet.

CZETSCH-LINDENWALD und SCHMIDT-LA BAUME (35) empfehlen ein Weizenkeimöl, das Pro-Vitamin A und Vitamin E sowie ungesättigte Fettsäuren enthält. Es zeige sich zur Pflege der gesunden Haut als ausgezeichnetes reizloses Mittel und habe sich vor allem bei spröder und fettarmer Haut bewährt. Dagegen ist ihre Einstellung zur Verwendung von Vitaminzusätzen in Seifen etwas skeptischer. Man könne, da es sich ja meist um öllösliche Substanzen wie Vitamin D, Vitamin F und eventuell Lacktoflavin handle, eine therapeutische Wirkung zwar nicht erwarten, aber bei einigem Optimismus doch erhoffen, vorausgesetzt, dass diese Produkte unzersetzt zur Wirkung kommen. Auch Hefeseifen, deren Wirkung aus der Eiweiss- und der Vitaminwirkung zusammengesetzt sein könnte, erfüllten wohl die in sie gesetzten Hoffnungen kaum. Dagegen schliessen sich diese Autoren (36) der in den Veröffentlichungen von MEMMESHEIMER (93), NORDMANN und HÖGER, sowie BISCEGLIE zum Ausdruck gebrachten Meinung, dass vitamin-D-haltige Salben imstande seien, das Aussehen der Haut zu verbessern, an.

Schon in den dreissiger Jahren werden karotinhaltige Salben von GATTEFOSSE und etwas später auch von JANNAWAY ausdrücklich empfohlen zur Beseitigung von Hautschlaffheit und Hautrunzeln.

ROTHEMANN (175) führt in seinem Buch "Kosmetische Präparate und Parfümerien" zwei "Vitamin-Nährcremes" an, die in einer entsprechenden Salbengrundlage für normale und besonders trockene Haut als Nahsubstanz Vitamin F und Karottenöl enthalten. Er (143) weist ausserdem darauf hin, dass Störungen der Sexualfunktionen und krankhafte Alterserscheinungen der Haut nicht nur infolge Hormonmangels, sondern auch als Folge des Fehlens von Vitamin E auftreten können, dass ungenügende Zufuhr gewisser Fettsäuren, insbesondere des Vitamins F eine Störung der Fettversorgung der Haut vom Unterhautzellgewebe her verursacht, dass der "Filtratfaktor" des Vitamin B-Komplexes, Pantothen-säure, für den Aufbau und die Funktion der Gewebe, speziell im Bereich der Haut unentbehrlich ist, dass ein Mangel an Vitamin H (Biotin) krankhafte Schuppenbildung verursacht und die Haut ungünstig beeinflusst. Eine besondere

Bedeutung für die kosmetische Praxis hätten aber nur die öllöslichen Vitamine A, E und F. Diese Vitamine würden von der Haut resorbiert und seien lokal wirksam.

HOENIGSBERGER (64) kommt aufgrund von Versuchen mit Vitamin A-haltigen Salben zu dem Ergebnis, dass der Hautpflege mit Vitamin A-haltigen Salben eine gewisse Bedeutung in vorbeugendem Sinne zukomme. Sie sei jedoch für die normale und gesunde Haut belanglos.

Zur Behandlung einer durch Waschung entfetteten oder an sich fettarmen Haut empfiehlt LEDERER (84) eine Hautcreme, die ungesättigte Fettsäuren, besonders die Linol- und Linolensäure, die auch als Vitamin F bezeichnet werden, enthalten. Davon ausgehend, dass von den Vitaminen besonders Vitamin A enge Beziehungen zum Ektoderm und den von ihm abstammenden Organen hat, sozusagen als "Epithelschutzvitamin" fungiert, bei dessen Mangel es unter anderem durch Veränderungen an den Talg- und Schweißdrüsen und ihren Ausführungsgängen zur Bildung von Comedonen und abnormer Trockenheit der Haut kommt, hält KEESER (73) die Verwendung des Vitamin A in Hautsalben für gerechtfertigt. Auch Vitamin H, dessen Mangel zum Status seborrhoicus mit abnormer Zusammensetzung des Talgsekrets und fettiger Degeneration der oberflächlichen Hautschichten führe, habe bei Verwendung in Hautcremes und -salben gute Wirkung gezeigt.

NAVARE (117) berichtet von Untersuchungen über die Notwendigkeit der Anwendung von Vitaminen und deren Wirkungen auf der Haut. Er kommt zu dem Ergebnis, dass als "Hautvitamine" solche bezeichnet werden, die eine Mischung von Vitamin A und D darstellen. Diese Vitamine könnten in jeder Creme, die Cholesterin enthält, eingearbeitet werden, da dadurch die Wirksamkeit derselben gesteigert werde, wie auch SCHIEBLICH (178) betont. Dieser berichtet ausserdem von ermutigenden Erfolgen mit Vitamin F-haltigen Salben bei rauher und spröder Haut.

Die Wirkung von Vitamin F-haltigen Hautpflegemitteln könne dadurch erhöht werden, dass man sie mit Nikotinsäureamid zweckmässig unter Zusatz von Emulgatoren verwendet. Als Substanzen mit Vitamin F Wirkung seien auch Linolsäure, deren Ester, Nuss-Mohnöl u. dgl., geeignet.

Zahlreiche Autoren u. a. NEUMANN (119) beschäftigen sich mit der Analyse der Wirkstoffe der in der Kosmetik angewandten Getreidekeimöle, die technisch aus Weizen-, Roggen-, Mais- und Reiskeimen gewonnen werden. Von allen Getreidekeimölen habe das Weizenkeimöl den höchsten Vitamin E-Gehalt, das chemisch als Tocopherol bezeichnet dem Follikelhormon in seiner Wirkung nahesteht. Das Vitamin E habe nach neueren Untersuchungen von VOGELSANG, SHUITE u. a. eine gefässerweiternde und medical regenerierende Wirkung, wodurch die günstigen Erfolge, die man bei Verwendung von weizenkeimölmhaltigen Zubereitungen erreicht habe, zu erklären seien. Dazu addierten sich die im Keimöl enthaltenen Farbstoffe Pro-Vitamin A, Pro-Vitamin D, der fettlösliche Wachstumsfaktor nach COWARD, KEY und MORGAN und vor allem das Pro-Vitamin F und ergänzten sich in ihrer Wirkung, wodurch ein maximaler

Effekt hervorgerufen würde. Weizenkeimöl sei deshalb zur Herstellung von Salben, insbesondere zu Nährcremes und Hautölen vorzüglich geeignet. Einwandfrei bewiesen sei ausserdem, dass Vitamin F in der Dermatologie und Kosmetik äusserst wichtige Funktionen zu erfüllen habe, wie aus den Veröffentlichungen zahlreicher Autoren (55; 56; 69; 182) hervorgeht. Vitamin F-Mangel führe u.a. zu einer trockenen, schuppigen Haut. Darum sei eine zusätzliche Zufuhr von Vitamin F auch in kosmetischen Zubereitungen am Platze.

Auch über die Verwendung von Hormonen und oestrogenen Substanzen in der Dermatologie und Kosmetik findet man in der Literatur zahlreiche Hinweise.

Nach ROTHEMANN (144) seien nach den bisher vorliegenden Erfahrungen bestimmte Wirkstoffe, insbesondere Stoffe mit hormonaler (oestrogenen) Wirkung zu den wertvollsten Hilfsmitteln in der Kosmetik zu zählen. Bei geringer und begrenzter Dosierung sei in keinem Fall eine unerwünschte Nebenwirkung aufzutreten, bei über längere Zeit fortgesetzter Anwendung jedoch ein nicht so oft täuschender Effekt, sondern Dauererfolg zu beobachten gewesen. Er empfiehlt gegen vorzeitige Alterserscheinung der Haut eine Hormon-Nährcreme, in der der obenbeschriebenen Vitamin-Nährcreme noch Hormodermin, ein Cutisextrakt und Follikelhormon zugesetzt werden. Auch VON CZETSCH-LINDENWALD (38) u.a. weisen darauf hin, dass Ausfallserscheinungen, insbesondere die Störungen an der Hautoberfläche, die durch Unterfunktion der Hormonproduktion verursacht werden, einen Versuch mit Sexualhormonen nahelegen, zumal die Follikelhormone in manchen Anwendungsformen, z.B. als Benzoat, öllöslich sind, so dass eine Resorption zu erwarten ist und auch nachgewiesen wurde (66). Dieselben Autoren (39) weisen auch auf ein Haut-hormon hin, dessen Existenz jedoch noch nicht unumstritten feststehe. Es werde aus Hautextrakten von Amphibien hergestellt, von der Pharmazie und der Dermatologie werde es meist abgelehnt. Jedoch berichten einige Autoren (190; 107) über gute Ergebnisse mit diesem Haut-hormon beinhaltenden Präparaten. BICKEL (4), der über Erfahrungen mit einem Präparat, das ein "Regenerationshormon" zusammen mit Cholesterin enthält, berichtet, fand dadurch eine günstige Beeinflussung der Zellteilungsvorgänge in der Haut.

HOLZAPFEL (65) weist auf ein auf biologischem Wege gewonnenes Regenerationsmittel hin, das imstande sei, die Abnützungserscheinungen der Haut aufzuhalten und zu beheben. Es handle sich um eine Serumtherapie zur Behandlung von Hautveränderungen und -erkrankungen, die den Verfall der Haut an der physiologischen Wurzel angreife und damit der Kosmetik neue Wege weise. ELLER (43) sah bei Versuchen mit externer Hormonapplikation von Oestrogen in geeigneter Salbengrundlage deutlich proliferativen Effekt auf das Epithel, der abhängig war vom Lebensalter und mit steigender Konzentration der Salbe zunahm. Amerikanische Autoren (53) berichten an Hand von nach örtlich verabfolgten Steroiden wie Oestron, α -Oestradiol und Testosteron durchgeführten Serienstudien. Sie beobachteten dabei eine Anregung der Epidermis zur Proliferation bei gleichzeitiger pro-

gressiver Entwicklung der Reteleisten und -papillen und einem Anwachsen der Keratohyalinkörner-Produktion. Ausserdem konnte eine Neubildung von elastischen Fibrillen und verstärkte Vaskularisation der Cutis registriert werden, die hauptsächlich nach Anwendung von Oestrogenen auftrat. Vergleichbare Effekte seien durch das oestrogen inaktive β -Oestradiol und das androgen-schwache 17-Methylandrostenediol hervorgerufen worden. Diese dermatropen Effekte der Steroide seien nicht mit ihrer Sexualaktivität parallel gegangen. Die topische Wirkung der Sexualsteroiden sei nicht auf die sekundären Geschlechtsorgane beschränkt, da sogar die Nasenschleimhaut bei atrophischer Rhinitis mit epithelialer Proliferation reagiert habe. Man kommt zu der Auffassung, dass die Wirkung der Steroidhormone als Stoffwechseleffekt im Sinne des anabolischen Typs aufzufassen sei, was seine Wirkung auf den vorwiegend katabolisch ausgerichteten Stoffwechsel des Seniums im Sinne eines Anabolismus erklären würde. Die Frage, ob diese Steroidhormone ihre anabolischen Effekte durch direkten Angriff an den Zellen oder durch Aktivierung von Enzymsystemen entfalten, wird offengelassen.

Ausser diesen aufgrund guter Erfahrungen die Anwendung von Hormonen und verwandten Wirkstoffen befürwortenden Stimmen fehlt es auch nicht an solchen, die vor der Verwendung dieser Stoffe in der Dermatologie und vor allem in deren Grenzgebiet, der Kosmetik, warnen oder sie vollkommen ablehnen.

Die Hormontherapie, sagt JOSLIN (11), ist eine Therapie für Weise und nicht für jeden Toren. Dieses Motto sollte in verstärktem Masse für das kosmetologische Grenzgebiet der Medizin gelten, das sich die segensreichen Erkenntnisse der Hormontherapie aneignete und dadurch einen Fortschritt erzielte, den einer der bedeutendsten amerikanischen Endokrinologen MAX E. GOLDZIEHER als "die wertvollste Errungenschaft, die je auf dem Gebiet der Kosmetik gemacht wurde", bezeichnet hat.

Die den Kosmetologen interessierende Wirksamkeit dieser Stoffe beruhe im wesentlichen auf zwei Eigenschaften:

1. der Erzeugung einer gesteigerten Hautdurchblutung, die über eine Gefässerweiterung sozusagen eine Ernährung der Haut darstellt und somit den Boden für die Aufnahme von Wuchsstoffen vorbereitet;
2. einer Wachstumsanregung, wie man sie ja von einem Hormon als "Wirkstoff des keimenden Lebens" als geradezu selbstverständlich erwarten müsse.

Einige Autoren (44) wenden sich gegen die Verwendung von Hormonen und Vitaminen speziell in kosmetischen Präparaten. Sie stellen die Forderung auf, dass Kosmetika keinerlei derartige Wirkstoffe enthalten sollten, denn man könne nie die Folgen ihrer Wirkung übersehen. Alle Kosmetikahersteller müssten zwangsläufig die Zusammensetzung ihrer Erzeugnisse angeben. Ausserdem erscheine es wichtig, gewisse Richtlinien in dieser Angelegenheit aufzustellen, um einen etwaigen Missbrauch und unerwünschte Nebenerscheinungen zu vermeiden. Kosmetika mit derartigen Zusätzen sollten eigentlich als Arzneimittel gewertet werden.

SCHWARZ (189) warnt vor der cancerogenen Wirkung gewisser

Hormone. Er weist auf einen Aufsatz des bekannten Krebsforschers Prof. Dr. DRUCKREY (40) über "Experimentelle Grundlagen der Chemotherapie des Krebses" hin, der auch für die Anwendung von Hormonen in der Kosmetik ausserordentlich bemerkenswert sei. Es heisst darin u. a.: "Oestrogene können dagegen die Entwicklung des Brustkrebses fördern". Die Anwendung von natürlichem oder künstlichem Follikelhormon sei deshalb nicht ohne Gefahr für die Verbraucherin.

Dagegen versichert POCKRANDT (132) nach ausgedehnten und über längere Zeit fortgesetzten Versuchen über die Wirkung eines synthetischen Oestrogens auf die Haut zwar gute Erfolge erzielt, aber nie eine cancerogene Wirkung des Oestrogens beobachtet zu haben.

Im Verlauf des bisher Ausgeführten wurde schon mehrmals auf die in neuerer Zeit geübte Verwendung von Placentaextrakten in kosmetischen Zubereitungen hingewiesen. Vietnamesische Ärzte berichteten auf dem Dermatologenkongress in Paris 1952, dass schon seit dem 3. Jahrhundert die Verwendung der Placenta als biologisches Stimulans bei den chinesischen Ärzten bekannt war, die schon damals Pasten und Salben mit Placenta anfertigten. Man könne deshalb die in jüngster Zeit auffallend zunehmende Anwendung von Wirkstoffen der Placenta nicht einfach als Modeströmung abtun, meint KLUDAS (75).

Nach einer endokrinen Funktion der Placentastoffen, die die Tätigkeit der wichtigsten endokrinen Drüsen beeinflusse, komme diesen auch eine katalytische zu. Ausser Hormonen und Fermenten, die als Katalysatoren beim Stoffwechsel eine bedeutende Rolle spielen, finde man in der Placenta Spurenelemente wie Magnesium, Silicium, Phosphor, Calcium, Mangan, Eisen und Kupfer. Nachweislich unentbehrlich sind für den menschlichen Organismus Eisen, Zink, Kupfer, Mangan und Kobalt. Da die Erhaltung einer gesunden Haut abhängig ist vom Stoffwechselgeschehen, sei es nicht verwunderlich, dass durch die Verabreichung von Placentastoffen, die Spurenelemente beinhalten, günstige Effekte resultieren. Auch Vitamine seien in der Placenta in grosser Menge vorhanden vor allem die fettlöslichen Vitamine E, A, D, der Vitamin-B-Komplex mit allen B-Faktoren wie Aneurin, Lactoflavin, Nikotinsäureamid, Piridoxin, sowie Vitamin B 12. Neben dem wasserlöslichen Vitamin-B-Komplex findet sich Vitamin C, P und K. Von den Fermenten führt GOHLKE an Histaminase, Diastase, Invertase, Lactase und Hyaloronidase. Nicht zu vergessen sei, dass fast alle Aminosäuren als Eiweissbausteine, sowie Lipide in der Placenta nachgewiesen wurden (51).

Ausser der endokrinen und katalytischen Wirkung wird in Veröffentlichungen der jüngsten Zeit berichtet, dass Placentaextrakt auch den Stoffwechsel der Zelle anregt und die Zellatmung steigert. Einen besseren Beweis für die kosmetische Wirksamkeit der Placentastoffe könne es gar nicht geben, folgert KLUDAS, da eine Steigerung der Zellatmung eine Steigerung des Stoffwechsels und damit eine Neubelebung der Zelle bedeute (51).

In einer wasserlöslichen Salbengrundlage, dem Serol, das imstande ist, die Haut zu durchdringen, sei eine Permeation der wirksamen Bestandteile des Placentaextraktes möglich (52). Wie aus den Veröffentlichungen von BORELLI und METZ-

GER (10), die Untersuchungen mit einem solchen Präparat, in dem ein Placenta-extrakt in einen wasserlöslichen Träger verarbeitet ist, durchführten, hervorgeht, zeigte dieses eine ausserordentlich grosse Tiefenwirkung. Die Substanz zeigte ein Eindringungsvermögen, das sich über die Epidermis in ihrer ganzen Dicke ausbreitete, das sich auch über die von hier ausgehenden Papillen und Follikel erstreckte und eine Durchwanderung ins subpapilläre Gewebe zeigte. Durch diese Untersuchung wurde gezeigt, dass an der unteren Hornschichtgrenze der Haut für diese Substanzen keine "fast absolute Sperre", wie sie MIESCHER (100) bezeichnet hat, besteht.

Nach GOHLKE (51) bestehen die durch Anwendung von Salben mit einem Placentaextrakt erzielten Erfolge in einer Normalisierung des Säuremangels, der Regulierung der Talgdrüsenfunktion und des Vitamin-, Ferment- und Hormonhaushaltes der Haut. Zur Steigerung der Zellatmung und Belebung der Zelleerneuerung wird ausserdem über einen Gewebsextrakt aus konserviertem Drüsengewebe, Haut und Placenta berichtet (128). Über die mit placentaextraktartigen Salben gemachten Erfahrungen nach ausgedehnten Reihenuntersuchungen berichtet SCHÜLLER (199). Schon nach kurzer Anwendungsdauer sei eine auffallende Verbesserung des Hautturgors sowie eine deutliche Zunahme der Hautdurchblutung und Porenverkleinerung festzustellen gewesen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine Vielzahl der zum Thema auffindbaren Veröffentlichungen über durchaus positive Ergebnisse der angestellten Versuche, Substanzen auf der Haut im Sinne einer Vorbeugung oder Beseitigung von vorzeitigen Abnützungserscheinungen anzuwenden, bzw. damit die Regeneration der Haut zu unterstützen, berichtet.

III. ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

Durch Gegenüberstellung der von den einzelnen Autoren dazu geäusserten Ansichten und Erkenntnisse habe ich versucht, die Frage, ob eine Ernährung der unversehrten normalen menschlichen Haut von aussen möglich ist, zu beantworten.

Um die Eindringungsmöglichkeiten von Substanzen zu klären, die für die Hauternährung in Frage kommen, erschien es notwendig, auf die von verschiedenen Autoren aufgestellten Theorien der transepidermalen Permeation, sowie auf den anatomischen Aufbau und die Physiologie der menschlichen Haut kurz einzugehen.

Nach übereinstimmender Ansicht verschiedener Autoren verhalten sich die einzelnen im Aufbau der Haut beteiligten Schichten verschieden im Bezug auf ihre Durchlässigkeit für von aussen an sie herangebrachte Stoffe, wobei besonders auf die wichtige Funktion der Hautanhangsgebilde wie Haare, Haarfollikel und Talgdrüsen hinzuweisen war. Über den Weg, den eine Substanz beim Eindringen in bzw. durch die Haut nimmt, herrscht unter den zitierten Autoren keine einheitliche Auffassung. Es musste deshalb bei einer Gegenüberstellung der einzelnen

auffindbaren Angaben bleiben. Hinzuweisen war auch auf die unter Veränderung der Hautstruktur z.B. Keratolyse eindringenden Stoffe, wodurch zwar der Penetration im Wege stehende Schranken niedrigerissen, zugleich aber unphysiologische Bedingungen geschaffen werden. Dasselbe gilt für die anderen Methoden zur Beschleunigung oder Verbesserung des Eindringens eines Stoffes in die Haut, an deren Spitze die Erzeugung einer Hyperämie durch verschiedene Stoffe oder Massnahmen steht, ebenso für die durch zellerregende Substanzen.

Zur Durchgängigkeit der einzelnen Stoffe bzw. Stoffverbindungen ist zu sagen, dass im allgemeinen fett- oder lipoidlösliche Substanzen die Haut besser zu durchdringen scheinen als wasserlösliche, am besten aber sowohl fett- wie wasserlösliche.

Elektrolyte sind nach übereinstimmender Feststellung mehrerer Autoren nicht imstande, die Haut in nennenswerten Mengen zu durchdringen. Phenol-Verbindungen durchdringen die Haut leicht aufgrund ihrer keratolytischen Eigenschaften.

Hormone, die in jüngerer Zeit in zahlreichen medizinischen und auch kosmetischen Salben zur Anwendung kommen, durchdringen die Haut augenblicklich und mit grosser Leichtigkeit, ebenso die hydrierten Cortisone, während das Insulin die Haut nicht in nennenswerter Menge durchdringt.

Bei den Vitaminen erschien es zweckmässig, sie in zwei Gruppen abzuhandeln; die fett- und die wasserlöslichen, die sich in ihrer Durchdringungsfähigkeit durch die Haut im wesentlich entsprechend diesem Verteilungskoeffizienten verhalten.

Eine nennenswerte Durchdringung der Haut durch die wasserlöslichen, fettunlöslichen Nicht-Elektrolyte, wie sie die Kohlehydrate darstellen, konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Penetrationsverhältnisse von Eiweissstoffen sind wegen ihrer allergischen Eigenschaften auf der Haut von untergeordnetem Interesse. Neben den chemischen Eigenschaften ist von massgeblicher Bedeutung für die Eindringungsfähigkeit eines Stoffes dessen Aufbereitungsform in einem Vehikel, einer Trägersubstanz.

Zur Penetrationsfähigkeit der zu solchen Trägersubstanzen Verwendung findenden Stoffe ist zu sagen, dass im allgemeinen tierische Fette besser in die Haut eindringen als pflanzliche und synthetische. Das Wissen um die hemmende Wirkung der die Haut bedeckenden und durchsetzenden Fett-Talgstoffe regte zu Bemühungen an, diesen ähnlich zusammengesetzte Verbindungen zu finden. Dadurch kam man zu den Wasser- in Öl-Emulsionen. Die ausserordentlich gute Eindringungsfähigkeit in die Haut haben diese Wasser- in Öl-Emulsionen mit den wasserlöslichen Salbengrundlagen und den Schleimsalben auf Serolgrundlage gemeinsam, wie neuere Veröffentlichungen aufzeigen.

Zwar spielt die Penetrationsfähigkeit der Salbengrundlage für die Einbringungsfähigkeit eines Stoffes eine wichtige Rolle, jedoch wird eine Substanz, die wegen ihrer chemischen und physikalischen Struktur nicht in der Lage ist, die Haut zu durchdringen, auch in einer noch so guten Trägersubstanz nicht dazu imstande sein.

Die Öl- in Wasseremulsionen fand man auf der Suche nach Vehikeln, die die

eingeschlossene Wirksubstanz nicht allzufest binden und dadurch deren Zellsorption begünstigen. Mit Rücksicht auf den gegen Bakterieneinwirkung schützenden Hautsäuremantel ist eine leicht saure Reaktion der auf ihr zur Anwendung kommenden Salben anzustreben.

Ausser der Penetrationsverbesserung von Stoffen durch geeignete Trägersubstanzen wurde noch hingewiesen auf jene durch die Elektrophorese und durch Ultraschallwellen.

Die Nachweismethoden zum Nachweis, ob und inwieweit eine Substanz in die Haut eingedrungen ist, lassen sich aufteilen in solche quantitativer und solche qualitativer Natur, d. h. ad I der Nachweis, ob eine Substanz überhaupt in der Lage ist, in die Haut einzudringen und in welcher Menge und Zeit, und ad II, auf welche Weise und auf welchem Wege.

Bevor auf die Möglichkeit der Ernährung der unversehrten, normalen menschlichen Haut eingegangen wurde, war deren Notwendigkeit zu begründen. Mangelerscheinungen in Form vorzeitiger "Alterserscheinungen" wie Nachlassen des Hautturgors, Spröde- und Rissigwerden, abnorme Funktionszustände usw. legen die Notwendigkeit der Beseitigung solcher Mängel durch entsprechende Stoffe ohne weiteres nahe. Die Frage, ob und inwieweit die Beseitigung solcher Mängel durch Zuführen geeigneter Stoffe durch die Haut hindurch möglich ist, kann durch die in der Literatur auffindbaren Veröffentlichungen, in denen zum Teil völlig entgegengesetzte Auffassungen vertreten werden, weder in positivem noch in negativem Sinne endgültig beantwortet werden. Allerdings gehen vor allem die in neueren Veröffentlichungen vertretenen Ansichten dahin, dass es immerhin möglich ist, Mangelerscheinungen der Haut durch Zufuhr entsprechender Stoffe durch diese hindurch zu bessern bzw. zu beseitigen. Vor allem die Kosmetologen und kosmetisch ausgerichteten medizinischen Autoren stellen die Möglichkeit als durchaus gegeben hin und versuchen, diese Behauptung durch Anführung entsprechender Versuchsergebnisse zu belegen. Gemeinsam von allen Autoren wird die Ansicht vertreten, dass eine Verbesserung der Ernährung der Haut auf dem Weg über eine Durchblutungssteigerung möglich und jeder anderen vorzuziehen ist, da der Haut durch den gesteigerten Blutstrom die ihr mangelnden Stoffe in vermehrter Menge und der physiologischen Aufbereitung dargeboten würden.

Geht man aber von der Gegebenheit aus, dass in der modernen Kosmetik und der kosmetischen Medizin zahlreiche Stoffe perkutan zur Anwendung gebracht werden mit dem Ziel, einen Mangel in der Haut zu kompensieren, so ergibt sich die Frage, was geschieht mit diesen Substanzen? Werden sie in der applizierten Form in der Haut wirksam, oder verfügt die Haut über Möglichkeiten, sie zu einer am Orte ihres Einwirkens verwertbaren Form umzuwandeln?

Zahlreiche Fermente und Enzyme, sowie auch von diesen bewirkte chemische Umsetzungen wurden in der Haut nachgewiesen. So sei der oxydative Atmungsprozess und der oxydative Zuckerabbau z. B. in der Haut gleich gross wie der in der Leber.

Bei der Auswahl und Zusammensetzung der zum Zwecke einer Behebung von

Mangelerscheinungen, also "Ernährung" der Haut dieser angebotenen Stoffe bzw. Stoffverbindungen, werden ausser den allgemein gültigen und bekannten Richtlinien zur Aufbereitung und Auswahl der entsprechenden Trägersubstanz in erster Linie die jeweiligen Erfordernisse und der Zustand der Haut des behandelten Individuums zu berücksichtigen sein. So ist zu unterscheiden zwischen fetter und fettarmer, trockener bzw. wasserarmer Haut usw. Diesen Mängeln versucht man durch Hautnähröle, Fettcremes oder Gesichtswässer geeigneter Zusammenstellung abzuhelpen.

Ausser Fetten kommen auch Eiweisskörper besonders in Form des Milcheiweisses, abgebaut z.B. zum Labilin wegen ihres Gehaltes an Phosphor, Schwefel und lebenswichtigen Aminosäuren, zur Anwendung. Wegen seiner umstimmenden und aufbauenden Wirkung wird auch die Anwendung von Eigelb in entsprechender Aufbereitung empfohlen, das ausserdem nicht zur Sensibilisierung oder Anaphylaxie führe.

Über die Verwendung von Kohlehydraten in Form des Traubenzuckers in "Hautnährcremes" lägen gute Erfahrungen vor, und zwar bestehe dessen Wirkung in einer Stimulierung des Säftestroms und Hautstoffwechsels.

In neuerer Zeit greift die Aktivierung von Körperpflege- und Hautregenerationsmitteln mit sog. Biokatalysatoren und biogenen Stimulatoren immer mehr um sich. Ausser den sog. "klassischen Biokatalysatoren" Vitaminen, Hormonen und Fermenten greift man nun auch zu den naturgegebenen Komplexen embryonalen Ursprungs der Placenta, Drüsengewebe und Gewebe aus junger zellteilungsfähiger Haut.

Auf die Anwendung von Vitaminen auf der Haut zur Beseitigung von Hautrunzeln und Hautschlaffheit wird schon in den dreissiger Jahren von namhaften Autoren hingewiesen. Auch in neueren Literaturangaben wird besonders auf die günstige lokale Wirksamkeit der Vitamine A, E, D und F auf der Haut aufmerksam gemacht. Auch die Anwendung in Form der Provitamine, wie sie in den verschiedenen Getreidekeimölen vorliegen, soll günstige Wirkungen zeigen. In zahlreichen Versuchen wurde die Wirkung von Steroiden wie Progesteron, α -Oestradiol und Testosteron bei lokaler Anwendung als eine Anregung der Epidermis zur Proliferation der die Hautelastizität bestimmenden Elemente erkannt; und zwar bestehe diese in einem anabolischen Stoffwechseleffekt, der dem durch den Alterungsprozess naturgemäss vor sich gehenden Katabolismus entgegenwirkt. Wegen dieser teils frappierenden Wirksamkeit hat sich die Kosmetik die Anwendung dieser Stoffe rasch zu eigen gemacht, ohne auch die möglichen Schädlichkeiten gebührend zu berücksichtigen. Gegen eine solche kritiklose Anwendung dieser Hormone in der Kosmetik wenden sich einige Autoren schärfstens mit dem Hinweis auf die möglichen ungünstigen Folgen für das ganze Organsystem. Auch auf die cancerogene Wirkung der Oestrogene wird wamend hingewiesen.

Neben einer Beeinflussung der Tätigkeit der endokrinen Drüsen bestehe die Funktion der in den letzten Jahren immer mehr in Hautpflegemitteln zur Anwendung kommenden Placentaextraktstoffe in einer katalytischen durch ihren Gehalt

an Hormonen, Fermenten, Spurenelementen und Vitaminen bedingten Wirkung. Anregung und Steigerung des Zellstoffwechsels und der Zellatmung am Orte ihres Einwirkens lösen diese äusserst gut penetrierenden Substanzen aus. Daraus resultiert eine Verbesserung des Hautturgors, eine deutliche Zunahme der Hautdurchblutung und eine Porenverkleinerung, Effekte, in denen die Zeichen einer vermehrten Hautregeneration zum Ausdruck kommen.

Bei Gegenüberstellung der zum Thema auffindbaren Veröffentlichungen der einzelnen Autoren wird es offenbar, dass es sehr wohl möglich ist, Stoffe und Stoffverbindungen in der Absicht, einen am Ort der Applikation vermuteten oder festgestellten Mangel an diesen zu beseitigen, der Haut einzuverleiben. Allerdings stösst man bei der Frage, was mit den in die Haut eingedrungenen Substanzen dann weiter geschieht, bzw. ob die Haut in der Lage ist, dieselben in einer ihr zweckmässigen Weise zu verwerten, auf die widersprechendsten Ansichten. Während die mehr kosmetisch orientierten Autoren eine solche positive Beeinflussung der Haut von aussen durch entsprechende Substanzen im Sinne einer Ernährung und Regeneration als möglich und sogar bewiesen darstellen, lehnen namhafte Dermatologen (197a) diese Möglichkeit entschieden ab. Sie verweisen sinn gemäss etwa darauf, dass jedes Organ doch seine spezifische Struktur und physiologischen Produkte dauernd selbst synthetisiert und so, wie die Aminosäuren eine definitive Sequenz haben müssen, um zur Hornschicht zu werden, so werde in den Talgdrüsen der Haut talg synthetisiert, und für solche Produkte ist die aktive Essigsäure der Grundkörper. Wenn man der Haut z.B. in einem Externum etwa Cystein mit aktivem Schwefel anbietet, so wird das Cystein nicht am Einwirkungs-ort eingebaut, sondern wird absorbiert, nicht resorbiert - die Haut ist kein Resorptionsorgan -, und der aktive Schwefel findet sich überall, wo Schwefel gebraucht wird, z.B. auch in den Haaren. Ein Haarwasser mit Cholesterin ist also Nonsens.

Schon die Hyperämisierung, die als Massnahme zur Beeinflussung der Haut in obigem Sinne als die physiologischste noch am ehesten in Betracht kommen könnte, kann zwecklos sein, wenn im Blut die Bausteine fehlen.

Die Tatsache, dass Massnahmen und Substanzen auf der Haut zum Zwecke einer Regeneration bzw. Restitution normaler Abnützungs- und Alterungserscheinungen angewandt werden, lässt weitere Zweifel an ihrer Zweckmässigkeit und Wirksamkeit aufkommen. Sind doch die Altershaut bzw. die vorzeitig alternde Haut vorzüglich durch einen Schwund des Bindegewebes bedingt. Die kollagenen Fasern aber sind so schwer zu regenerieren wie die zentralen Nervenzellen; daher der Beginn des Alterns in der Haut und im Hirn.

Herrn Privatdozent Dr. Dr. S. BORELLI bin ich für die freundliche Überlassung des Themas und insbesondere die bei der Abfassung der Arbeit stets gewährte Unterstützung sehr zu Dank verpflichtet.

IV. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) Abramson, J.: Skin permeability.
Cold Spring Labor Symp. Quant. Biol. 8:
272-79 (1940)
- 2) Augustin, J.: Lezithinhaltige Bäder.
Manufaktur Parfumeur 3: 248 (1938)
- 3) Barail, L. a. Pescatore, J.: Radioactive carbon shows spermaceti in cold
cream doesn't penetrate the skin.
Trade News, Vol. 41 (1949)
- 4) Bickel, A.: Derm. Wsch. 86: 849 (1928)
- 4a) Blank, I.H.: Wassergehalt des Stratum corneum bzw. Permeation
von innen nach aussen.
J. Invest. Dermat. 18: 433 (1952)
ref.: Zbl. f. Haut- u. Geschlkrkh. 84:143 (1952)
- 4b) Blank, I.H., Griesemer, R.D. and Gould, E.: Autoradiographic studies.
J. Invest. Dermat. 30: 187-91 (1958)
- 4c) Blank, I.H.: The penetration of an anticholinesterase agent (sarin)
into skin.
I. Rate of penetration into excised human skin.
J. Invest. Dermat. 29: 299-309 (1957)
- 4d) Idem: Ibidem.
- 4e) Idem: Further observations of factors which influence the
water content of the stratum corneum.
J. Invest. Dermat. 21: 259 (1953)
- 4f) Idem: Ibidem.
- 4g) Idem: The penetration of an anticholinesterase agent (sarin)
into skin.
- 4h) Idem: Ibidem.
- 4i) Idem: Ibidem.
- 5) Bliss, A.: The absorption of certain drugs from the human skin.
Pharm. A. 25: 694-701 (1936)
- 6) Böhm, A. u. Bugvi, B.: Beiträge zur Chemie des H-Vitamins.
Dermat. Wschr. 109: 1123 (1939)

- 7) Borelli, S. u. Metzger, M.: Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen über die percutane Penetration fluoreszierender Stoffe.
Hautarzt 8: 261 (1957)
- 8) Borelli, S. u. Metzger, M.: ibidem
- 9) Borelli, S. u. Metzger, M.: ibidem
- 10) Borelli, S. u. Metzger, M.: ibidem
- 11) Bornemann, H. K.: Über die Anwendung weiblicher Geschlechtshormone in der Kosmetik.
Ztschr. Kosmetik 27: 277 (1944)
- 12) Bürgi, E.: Die Durchlässigkeit der Haut für Arzneien u. Gifte.
Jul. Springer Verlag, Berlin 1942
- 13) Bürgi, E.: ibidem
- 14) Bürgi, E.: Das Chlorophyll als Pharmakon.
Schweiz. med. Wschr. 483 (1938)
- 15) Bürgi, E.: Über die physiologisch-therapeutische Bedeutung der Hautpermeabilität.
Schweiz. med. Wschr. II, 1333-1335 (1938)
- 16) Bürgi, E.: Die Durchlässigkeit der Haut für Arzneien u. Gifte.
Jul. Springer Verl. Berlin 1942
- 17) Castor, C. a. Baker, B.: Local action of adrenocortical steroids on epidermis and connective tissue of the skin.
Endocrinology 47: 234-41 (1950)
- 18) Clausen, H.: Gegen das vorzeitige Altern.
Ztschr. Med. Kosmetik 4: 206 (1955)
- 19) Comel, M.: Endermale Therapie und diadermale Eutrophie.
Hautarzt 4: 187 (1953)
- 20) Cullumbine, H.: Factors influencing penetration of the skin by chemical agents.
Quart. J. Exper. Physiol. 34: 83-89 (1948)
- 21) v. Czetsch-Lindenwald, H. u. Schmidt-La Baume, Fr.:
Salben und Salbengrundlagen.
Jul. Springer Verl. Berlin 1944, S. 124
- 22) v. Czetsch-Lindenwald, H. u. Schmidt-La Baume, Fr.:
ibidem S. 120
- 23) Idem: ibidem S. 122

- 24) Idem: ibidem
- 25) Idem: ibidem
- 26) Idem: ibidem S. 41
- 27) Idem: ibidem S. 59
- 28) Idem: ibidem S. 63
- 29) Idem: ibidem S. 126
- 30) Idem: ibidem S. 126
- 31) Idem: ibidem S. 124
- 32) Idem: ibidem S. 124
- 33) Idem: ibidem
- 34) Idem: ibidem
- 35) v. Czetsch-Lindenwald, H. u. Schmidt-La Baume, Fr.:
Salben-Puder-Externa. Bd. II.
Jul. Springer Verl. Berlin 1944, S. 57
- 36) v. Czetsch-Lindenwald, H. u. Schmidt-La-Baume, Fr.:
Salben und Salbengrundlagen.
Jul. Springer Verl. Berlin 1944, S. 125
- 37) Idem: ibidem S. 124
- 38) Idem: ibidem S. 107
- 39) Idem: ibidem
- 40) Druckrey, H.: Experimentelle Grundlagen der Chemotherapie des
Krebses.
Die Medizinische 33/34 (1953)
- 41) Duemling, W.: Wetting agents: new synthetic chemicals of use in
finer and more efficient topical dermatologic therapy.
Arch. Dermat. a. Syph. 43: 264-80 (1941)
- 42) Eller, J. u. Wolff, S.: Permeability and absorptivity of the skin.
Arch. Dermat. a. Syph. 40: 900-923 (1939)
- 43) Eller, J. u. Eller, W.: Oestrogene Salben. Hautwirkung bei Lokalapplikation
von natürlichen Oestrogenen, mit Bericht über 20
Biopsien.
Dermat. Wschr. 122: 1064 (1950)

- 44) Eller, J. u. Shirley, W.: Hormone und Vitamine in kosmetischen Präparaten.
J. amer. med. Assoc. 114: 2002 (1940)
- 45) Ellerbrock, U.: Polyäthylenoxyde als Salbengrundlagen.
Dermat. Wschr. 121: 358 (1950)
- 46) Ferguson, R. u. Silver, S.: Demonstration in Skin of active chlorine from
chlorine liberating ointments.
Amer. J. Clin. Path. 17: 35-36 (1947)
- 47) Fischl, F.: Die histologischen Grundlagen der therapeutischen
Beeinflussbarkeit von Hautrunzeln.
Dermat. Wschr. 90: 546-550 (1930)
- 48) Fischl, F.: ibidem
- 49) Flesch, P.: Palmar pore patterns: their significance in the
absorption of dyes.
Arch. Dermat. a. Syph. 63: 228-231 (1951)
- 50) Gohlke, H.: Gebräuchliche Salbengrundlagen in der Kosmetik
unter dem Gesichtswinkel der Resorption, Penetration
und Hautverträglichkeit beleuchtet.
J. f. med. Kosmetik 6: 210-212 (1955)
- 51) Gohlke, H.: Die Anwendung von Placentaextrakten in der Kosmetik.
J. f. med. Kosmetik 7 (1953)
- 52) Gohlke, H.: Durchdringungs- und Resorptionsverhältnisse bei Fet-
ten und wasserlöslichen Salbengrundlagen.
J. d. med. Kosmetik 9 (1954)
- 53) Goldzieher, J.W., Roberts, I.S., Rawls, W.B. u. Goldzieher, M.A.:
Lokale Wirkung von Steroiden auf senile Menschen-
haut.
Arch. of Dermat. a. Syph. 66: 3 (1952)
- 54) Gougerot, H. u. Albeaux-Fernet, M.: Experimentelle Studie über das
Resorptionsvermögen der Haut.
Dermat. Wschr. 107: 853 (1938)
- 55) Grandel, F.: Über Vitamin F.
Ztschr. Fette u. Seifen 46: 150 (1939)
- 56) Grandel, F.: Die Bedeutung und Anwendung des Vitamin F in der
Kosmetik.
Dtsch. Parfüm.Ztg. 15: 161 (1941)
- = - 16: 178 (1941)

- 57) Graul, E.H. u. Rausch, L. - Münster: Durch Ultraschall ausgelöste elektrische Zellgrenzschichtvorgänge.
Hautarzt 2: 40 (1950)
- 57a) Griesemer, R.D., Blank, I.H. and Gould, E.: A methode for studying the rate of penetration into the skin of the living rabbit.
J. Invest. Dermat. 31: 255-58 (1958)
- 58) Guillaume, V. et Cavier, R.: Die cutane Absorption.
Journ. de Physiol. 39: 137-74 (1947)
- 59) Hedinger, S.: Experimentelle Untersuchungen über die Resorption der Kohlensäure durch die Haut.
Klin. Wschr. 7: 1553-57 (1928)
- 60) Hesemann, Fr.: Milcheiweiss in Salben und Cremes.
Dermat. Wschr. 115: 639 (1942)
- 61) Hesemann, Fr.: Milcheiweiss in Salben und Cremes.
Ztschr. Fette und Seifen 49: 42 (1942)
- 62) Hesemann, Fr.: ibidem
- 63) Hinsberg, K.: Naturwissensch. Diss. Jena (1931)
- 64) Hoenigsberger, W.: Haben Vitamin A-haltige Salben einen kosmetischen Wert für die gesunde Haut?
J. med. Kosmetik 20-21 (1952)
- 65) Holzapfel, K.: Hautregeneration und das Hautserum Novipithel.
Dermat. Ztschr. 58: 108 (1930)
- 66) Ito Hajazu Kon: Zbl. Gynäkol. 1094 (1937)
- 67) Jakobs, M.: Permeability of the cell to diffusing Substances.
General pathology 3: 99 (1924)
- 68) Jadassohn, W. und Pfanner, E.: Zur percutanen Resorption fettlöslicher Substanzen.
Dermatologica 91: 51 (1945)
- 69) Janistyn, W.: Ungesättigte Fettsäuren (Vit. F) in der Kosmetik.
Dtsch. Parf. Ztg. 1 u. 2 (1939)
- 70) Johnston, G. und Lee, C.: A radioactive method of testing absorption from ointment bases.
J. Amer. Pharm. A 32: 278-80 (1943)
- 71) Truttwin, H.: Handbuch d. kosmet. Chemie.
Leipzig 1924, S. 129

- 72) Kasahara, M. u. Kawashima, J.: Klin. Wschr. 4: 135 (1937)
u. Klin. Wschr. 27: 939 (1938)
- 73) Keeser, E. - Hamburg: Beziehungen der Vitamine zur Haut.
(7. Tagung d. Dermat. Vereinigung Gross Hamburg)
Dermat. Wschr. 109: 1193 (1939)
- 74) Kimura, G.: Studien über die Aufnahmefähigkeit der Haut.
Zbl. f. Haut- u. Geschlkrkh. 67: 6-7 (1941)
- 75) Kludas, M.: Zum Wirkungsmechanismus von Placentastoffen in
der Kosmetik.
Ztschr. med. Kosmetik 3: 77-78 (1957)
- 76) Koehler, H. u. Herrmann, R.: Hautschutz durch eine neuartige rückfettende
Seife.
Dermat. Wschr. 121: 49 (1950)
- 77) Kun, E.: Wien. klin. Wschr. 408 (1937)
- 77a) Kutzim, H.: Quantitative Bestimmung der Permeation und Resorp-
tion radioaktiver Substanzen durch die Haut.
Arch. klin. u. exper. Dermat. 206: 106-110 (1957)
- 77b) Kutzim, H.: ibidem
- 77c) Kutzim, H.: Quantitative Untersuchungen über die Absorption
durch die Warmblüterhaut mit radioaktiven Isotopen.
III. Mitteilung. Der Einfluss der Salbengrundlagen
auf die Absorption.
Arch. klin. u. exper. Dermat. 204: 32-36 (1957)
- 78) Lauber, H.: Münchn. med. Wschr. 24: 927 (1937)
- 79) Lauber, H. u. Rosenfeld, S.: Klin. Wschr. 45: 1587 (1938)
- 80) Laugh, E.: A method for the determination of cutaneous penetra-
tion of mercury.
J. Pharmacol. u. Exper. Therap. 89: 42-51 (1947)
- 81) Laugh, E.: The metabolism and permeability of normal skin.
Physiol. Rev. 26: 495-540 (1946)
- 82) Laugh, E.: ibidem
- 83) Laugh, E.: ibidem
- 84) Lederer, E.: Vorbeugung von gewerblichen Hauterkrankungen
durch die neuzeitliche "Satina"-Hautreinigungs- und
Pflegemittel.
Dermat. Wschr. 113: 641 (1941)

- 85) Liesegang, H.: Wissenschaftliche Grundlagen der Kosmetik.
Ztschr. Fette und Seifen 44: 500 (1937)
- 86) Lutz, W.: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
Karger Verl. Basel (1957)
- 87) Mac Kee, G.; Sulzberger, M.; Hermann, F. u. Baer, R.:
Histologic studies in percutaneous penetration, with
special reference to the effect of vehicles.
J. Invest. Dermat. 6: 43-61 (1941)
- 88) Mac Kee, G. u. a.: ibidem
- 89) Mac Kee, G. u. a.: ibidem
- 90) Macht, D.J.: J. amer. med. Assoc. 909 (1938)
- 91) Marchionini, A.: Arch. f. Dermat. 154: 690; 158: 290
Klin. Wschr. 284 (1928); 52 (1938)
- 92) Memmesheimer, A.M.: Dtsch. med. Wschr. 44 (1933)
Arch. f. Dermat. 2: 170 (1934)
- 93) Memmesheimer, A.M.: Dtsch. med. Wschr. 44 (1933)
- 94) Meyenberg, H.A.: Über das Einverleibungsvermögen (Resorptionsvermög-
en) der Haut.
Dermat. Wschr. 112: 31-33 (1941)
- 95) Meyenberg, H.A.: ibidem
- 96) Meyenberg, H.A.: ibidem
- 97) Meyenberg, H.A.: ibidem
- 98) Miescher, G.: Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen zur Frage
der Penetration von flüssigen Stoffen in die Haut.
Dermatologica 83: 50-62 (1941)
- 99) Miescher, G.: ibidem
- 100) Miescher, G.: Dermatologica 1/3 (1941)
- 101) Miyazaki, K.: J. of Dermat. 31: 5 (1931)
- 102) Milbradt, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Herabsetzung und
Förderung der Hautresorption.
Dermat. Ztschr. 66: 37-54 (1933)
- 103) Milbradt, W.: Der Einfluss der Saponine auf die Durchgängigkeit
der Haut.
Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 87: 745-54 (1933)

- 72) Kasahara, M. u. Kawashima, J.: Klin. Wschr. 4: 135 (1937)
u. Klin. Wschr. 27: 939 (1938)
- 73) Keeser, E. - Hamburg: Beziehungen der Vitamine zur Haut.
(7. Tagung d. Dermat. Vereinigung Gross Hamburg)
Dermat. Wschr. 109: 1193 (1939)
- 74) Kimura, G.: Studien über die Aufnahmefähigkeit der Haut.
Zbl. f. Haut- u. Geschlkrkh. 67: 6-7 (1941)
- 75) Kludas, M.: Zum Wirkungsmechanismus von Placentastoffen in
der Kosmetik.
Ztschr. med. Kosmetik 3: 77-78 (1957)
- 76) Koehler, H. u. Herrmann, R.: Hautschutz durch eine neuartige rückfettende
Seife.
Dermat. Wschr. 121: 49 (1950)
- 77) Kun, E.: Wien. klin. Wschr. 408 (1937)
- 77a) Kutzim, H.: Quantitative Bestimmung der Permeation und Resorp-
tion radioaktiver Substanzen durch die Haut.
Arch. klin. u. exper. Dermat. 206: 106-110 (1957)
- 77b) Kutzim, H.: ibidem
- 77c) Kutzim, H.: Quantitative Untersuchungen über die Absorption
durch die Warmblüterhaut mit radioaktiven Isotopen.
III. Mitteilung. Der Einfluss der Salbengrundlagen
auf die Absorption.
Arch. klin. u. exper. Dermat. 204: 32-36 (1957)
- 78) Lauber, H.: Münchn. med. Wschr. 24: 927 (1937)
- 79) Lauber, H. u. Rosenfeld, S.: Klin. Wschr. 45: 1587 (1938)
- 80) Laugh, E.: A method for the determination of cutaneous penetra-
tion of mercury.
J. Pharmacol. u. Exper. Therap. 89: 42-51 (1947)
- 81) Laugh, E.: The metabolism and permeability of normal skin.
Physiol. Rev. 26: 495-540 (1946)
- 82) Laugh, E.: ibidem
- 83) Laugh, E.: ibidem
- 84) Lederer, E.: Vorbeugung von gewerblichen Hauterkrankungen
durch die neuzeitliche "Satina"-Hautreinigungs- und
Pfleagemittel.
Dermat. Wschr. 113: 641 (1941)

- 85) Liesegang, H.: Wissenschaftliche Grundlagen der Kosmetik.
Ztschr. Fette und Seifen 44: 500 (1937)
- 86) Lutz, W.: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
Karger Verl. Basel (1957)
- 87) Mac Kee, G.; Sulzberger, M.; Hermann, F. u. Baer, R.:
Histologic studies in percutaneous penetration, with
special reference to the effect of vehicles.
J. Invest. Dermat. 6: 43-61 (1941)
- 88) Mac Kee, G. u.a.: ibidem
- 89) Mac Kee, G. u.a.: ibidem
- 90) Macht, D.J.: J. amer. med. Assoc. 909 (1938)
- 91) Marchionini, A.: Arch. f. Dermat. 154: 690; 158: 290
Klin. Wschr. 284 (1928); 52 (1938)
- 92) Memmesheimer, A.M.: Dtsch. med. Wschr. 44 (1933)
Arch. f. Dermat. 2: 170 (1934)
- 93) Memmesheimer, A.M.: Dtsch. med. Wschr. 44 (1933)
- 94) Meyenberg, H.A.: Über das Einverleibungsvermögen (Resorptionsvermögen) der Haut.
Dermat. Wschr. 112: 31-33 (1941)
- 95) Meyenberg, H.A.: ibidem
- 96) Meyenberg, H.A.: ibidem
- 97) Meyenberg, H.A.: ibidem
- 98) Miescher, G.: Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen zur Frage
der Penetration von flüssigen Stoffen in die Haut.
Dermatologica 83: 50-62 (1941)
- 99) Miescher, G.: ibidem
- 100) Miescher, G.: Dermatologica 1/3 (1941)
- 101) Miyazaki, K.: J. of Dermat. 31: 5 (1931)
- 102) Milbradt, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Herabsetzung und
Förderung der Hautresorption.
Dermat. Ztschr. 66: 37-54 (1933)
- 103) Milbradt, W.: Der Einfluss der Saponine auf die Durchgängigkeit
der Haut.
Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 87: 745-54 (1933)

- 104) Milbradt, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Herabsetzung und Förderung der Hautresorption.
Dermat. Ztschr. 66: 37-54 (1933)
- 105) Milbradt, W.: Dermat. Wschr. 41 (1936)
- 106) Milbradt, W.: Der Einfluss der Saponine auf die Durchgängigkeit der Haut.
Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 87: 745-54 (1933)
- 107) Milbradt, W.: Dermat. Wschr. 22 (1935)
- 108) Monjé, M.: Über die Permeabilitäts- und Sorptionerscheinungen der menschlichen Haut. Ber. Verh. sächs. akad. Leipzig 90: 237-244 (1938)
- 109) Monjé, M.: ibidem
- 110) Moncorps, C.: Untersuchungen über die Pharmakologie u. Pharmakodynamik der Salben und salbenincorporierten Medikamente.
Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 155: 51-69 (1930)
- 111) Moncorps, C.: Zur Methodik der Hautpermeationsprüfung.
Zbl. f. Haut- und Geschlkrkh. 5: 77 (1951)
- 112) Moncorps, C.: Zur Methodik der Hautpermeationsprüfung.
Ztschr. Fette u. Seifen 52: 482-487 (1950)
- 113) Moncorps, C.: Münchn. med. Wschr. 33 (1933)
- 114) Moncorps, C.: Zur Methodik der Hautpermeationsprüfung,
Ztschr. Fette und Seifen 52: 482-87 (1950)
- 115) Naruse, T.: Beiträge zur chemischen Studie von Hautsalben, zugleich über percutane Resorption derselben.
Dermat. Wschr. 106: 34 (1938)
- 116) Nathanson, A.: Über die Regulation der Aufnahme anorganischer Salze durch die Knollen von Dahlien.
Jahrb. wissensch. Botanik 39: 607-44 (1904)
- 117) Navarre de, M.G.: Vitaminhaltige Kosmetika.
Zit: Ztschr. Fette u. Seifen 45: 248 (1938)
- 118) Neuhaus, H.: Fettgehalt und Alkalineneutralisationsfähigkeit der Haut unter Anwendung alkalifreier Waschmittel.
Dermat. Wschr. 124: 679 (1951)

- 119) Neumann, H.: Die Wirkstoffe der Getreidekeime in der Kosmetik.
Ztschr. Kosmetik 24: 383 (1952)
- 120) Nowak, G.: 20 Jahre Erfahrungen mit milcheiweißhaltigen Pudern
und Salben.
Ztschr. Kosmetik 24: 168 (1951)
- 121) N.N.: Eintreiben von Hautcremes und Kosmetika durch
Ultraschall.
Dtsch. Parfüm. Ztg. 27: 165 (1941)
- 122) N.N.: ibidem
- 123) N.N.: Zur Frage der hyperämisierenden kosmetischen Be-
handlung.
Ztschr. Kosmetik 28: 592 (1955)
- 124) N.N.: Schönheitscreme.
Ztschr. Kosmetik 10: 228 (1948)
- 125) N.N.: Die Verwendung von Kohlehydraten in der Kosmetik.
Ztschr. Fette und Seifen 49: 832 (1942)
- 126) N.N.: Traubenzucker in Hautcremes.
Dtsch. Parfüm. Ztg. 26: 249 (1940)
- 127) N.N.: Ciba AG-Basel: Hautpflegemittel.
Ztschr. Kosmetik 24: 122 (1951)
- 128) N.N.: Biokomplexe.
Ztschr. Kosmetik 28: 646 (1955)
- 129) Oppenheim, M.: Wien. klin. Wschr. 13: 416 (1936)
- 130) Overton, E.: Studien über die Narkose.
G. Fischer Verl. Jena 1924
- 131) Pinson, E.: Water exchanges and barriers as studied by the use
of hydrogen isotopes.
Physiol. Rev. 32: 123-34 (1952)
- 132) Pockrandt, H.: Wirkungen eines synthetischen Oestrogens auf die
Haut bei percutaner Verabreichung.
Ztschr. Geburtshilfe 141: 85 (1954)
- 133) Redgrove, A.: Pharm. J. 137: 295 (1936)
- 134) Redgrove, A.: Amer. perf. Cosmet. 31: 83 (1937)
- 135) Reimann, G.: Katalyse in der Kosmetik.
Ztschr. Kosmetik 28: 249 (1955)

- 136) Reimann, G.: ibidem
- 137) Rein, H.: Die Elektrophysiologie der Haut.
In: Jadassohn; Handbuch d. Haut- u. Geschlechts-
krankheiten 1: 43-91 (1929)
- 138) Rein, H.: Zur Elektrophysiologie der menschl. Haut.
I. Untersuchungen über die Farbstoffeinwanderung in
lebende Warmblüterhaut im elektrischen Felde.
Ztschr. f. Biologie 84: 41-50 (1926)
- 139) Rothemann, K.: Kosmetische Praxis.
Ztschr. Kosmetik 22: 57 (1949)
- 140) Rothemann, K.: Über die Verwendung von hormonalen Wirkstoffen
in der Kosmetik.
Ztschr. Kosmetik 24: 621 (1952)
- 141) Rothemann, K.: Kosmetische Praxis (Hautnährcremes).
Ztschr. Kosmetik 22: 57 (1949)
- 142) Rothemann, K.: ibidem
- 143) Rothemann, K.: Vitamine in der kosmetischen Praxis.
Ztschr. Kosmetik 22: 393 (1949)
- 144) Rothemann, K.: Über die Verwendung von hormonalen Wirkstoffen
in der Kosmetik.
Ztschr. Kosmetik 24: 621 (1952)
- 145) Rothman, St.: Physiology and Biochemistry of the Skin.
Univ. Chicago Press 1957, S. 29
- 146) Rothman, St.: Resorption durch die Haut.
In: Bethe Handbuch d. norm. u. path. Physiologie
4: 107-151 (1929) u. 18: 85-91 (1932)
- 147) Rothman, St.: Physiology and Biochemistry of the Skin.
Univ. Chicago Press 1957, S. 29
- 148) Rothman, St.: ibidem
- 149) Rothman, St.: ibidem S. 30
- 150) Rothman, St.: ibidem
- 151) Rothman, St.: ibidem S. 33-34
- 152) Rothman, St.: ibidem S. 34
- 153) Rothman, St.: ibidem S. 32-33

- | | |
|-----------------------|---|
| 154) Rothman, St.: | ibidem S. 124 |
| 155) Rothman, St.: | ibidem S. 35-47 |
| 156) Rothman, St.: | ibidem S. 36-37 |
| 157) Rothman, St.: | ibidem S. 39-41 |
| 158) Rothman, St.: | ibidem S. 37-38 |
| 159) Rothman, St.: | ibidem S. 43-44 |
| 160) Rothman, St.: | ibidem S. 39-41 |
| 161) Rothman, St.: | ibidem S. 42 |
| 162) Rothman, St.: | ibidem S. 41 |
| 163) Rothman, St.: | ibidem S. 43 |
| 164) Rothman, St.: | ibidem S. 47 |
| 165) Rothman, St.: | ibidem S. 46-47 |
| 166) Rothman, St.: | ibidem S. 47 |
| 167) Rothman, St.: | ibidem S. 47 |
| 168) Rothman, St.: | ibidem S. 49 |
| 169) Rothman, St.: | ibidem S. 46-47 |
| 170) Rothman, St.: | ibidem S. 49 |
| 171) Rothman, St.: | ibidem S. 50-51 |
| 172) Rothman, St.: | ibidem S. 34-35 |
| 173) Rothman, St.: | ibidem S. 35 |
| 174) Rothman, St.: | ibidem S. 46-53 |
| 175) Rothemann, K.: | Kosmetische Präparate und Parfümerien.
Dr. A. Hüthing Verl. Heidelberg 1941 |
| 176) Ruemele, J.: | Dtsch. Parfümerie Ztg. 120 (1937) |
| 177) Sedgwick, H.F.: | Milchpulver in der Kosmetik.
Ztschr. Fette und Seifen 45: 705 (1938) |
| 178) Schiebllich, M.: | Zur Frage der Einführung von Vitaminen durch die
Haut und der äusserlichen Anwendbarkeit von Vita-
minen unter bes. Berücksichtigung vitaminhaltiger
Körperpflegemittel u. Hautsalben.
Ztschr. Fette und Seifen 44: 64 (1937) |

- 179) Schmidt-La Baume, Fr.: Die Oel in Wasser - Emulsionen in der Hauttherapie.
Dermat. Wschr. 114: 385 (1942)
- 180) Schneider, W.: Zur Vitaminwirkung ungesättigter Fettsäuren.
Klin. Wschr. 20: 437-40 (1941)
- 181) Schönfeld, W.: Lehrbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten.
Thieme Verl. Stuttgart 1957, S. 309
- 182) Schönfeld, W.: ibidem
- 183) Schönfeld, W.: ibidem
- 184) Schröder, L.R. u. Crasselt, H.: Über Milcheiweissalben.
Münchn. med. Wschr. 29: 30 (1950)
- 185) Schüller, R.: 410 Behandlungen mit Placentubex - kritisch bewertet.
J. f. med. Kosmetik 7: 8-10 (1956)
- 186) Schulz, H.: Medizin und Chemie 3: 197 (1957)
- 187) Schwarz, H.: Körperpflegemittel ein Luxus?
Ztschr. Kosmetik 22: 120 (1949)
- 188) Schwarz, H.: Über Fettcremes.
Ztschr. Kosmetik 22: 163 (1949)
- 189) Schwarz, H.: Oestrogene in der Kosmetik.
Ztschr. Kosmetik 26: 578 (1953)
- 190) Schwarzmann, J.S.: Dermat. Wschr. 36 (1936)
- 191) Stahl, E.: Seifensieder Ztg. 43 (1935)
- 192) Starkenstein, E. u. Hendrych, F.: Zur Physiologie und Pharmakologie der Sterine.
II. Die Bedeutung des Cholesterins für Permeabilität und Resorption.
Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 182: 664-87 (1936)
- 193) Traube-Mengari, M.: Über die Permeabilität der Haut.
Arch. f. Anat. u. Physiol. 1-10 (1892)
- 194) Tronnier, H. u. Wagener, H.: Penetrationsstudien an Salbengrundlagen mit radioaktivem Schwefel S. 35.
Hautarzt 4: 214-219 (1953)
- 195) Unna, P.: Dtsch. med. Wschr. 5 (1926)
- 196) Unna, P.: ibidem

- 197) Valdivia, F.G.G.: Das vegetabilische Lezithin und seine Anwendung in der Kosmetik.
Ztschr. Fette und Seifen 45: 696 (1938)
- 197a) Vonkennel, J.: Eigene Mitteilung.
- 198) Walzer, A.: Cutane Absorption.
Arch. of Dermat. 41: 692-98 (1940)
- 199) Walzer, A.: Cutane Absorption.
I. Eine direkte Technik der percutanen Absorption von Antigenen.
Arch. of Dermat. 41: 692-698 (1940)
- 200) Wertheimer, E.: Über irreziproke Permeabilität.
Arch. f. d. ges. Physiol. 199: 383-401 (1923)
- 201) Winternitz, E. u. Naumann, H.: Dtsch. med. Wschr. 44 (1929)
- 202) Wortmann, F.: Untersuchungen über den Diastasegehalt der Haut und seine Beeinflussbarkeit durch lokale Applikation verschiedener Pharmaka.
Dermatologica 94: 237 (1947)
- 203) Zheutlin, H. u. Fox, C.: Use of diffusion rates in evaluating ointments vehicles for antibacterial therapy.
J. Invest. Dermat. a. Syph. 57: 210-18 (1948).

L E B E N S L A U F

Am 28. August 1930 wurde ich, Alois Michael Schrems, als Sohn des Landwirts Emmeram Schrems und dessen Ehefrau Therese geb. Zölch in Hungenberg i. d. Oberpfalz geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Leonberg Opf. trat ich 1942 nach Abschluss der 5. Klasse in das Humanistische Gymnasium in Eger/Sudetenl. über, wo ich bei Kriegsende mit der 3. Klasse unterbrechen musste. Erst ab Herbst 1947 besuchte ich wieder das Hum. Gymnasium in Weiden Opf. und legte dort 1952 das Abitur ab.

Mit dem Wintersemester 1952/53 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München mit dem Studium der Medizin, bestand hier im Frühjahr 1955 das Physikum und legte im Juni 1958 das Medizinische Staatsexamen ebenfalls in München mit Erfolg ab.

Am Kreiskrankenhaus Erbendorf Opf. genoss ich meine Ausbildung als Medizinalassistent und bin seit dem 1. Juli 1960 im Besitz der Bestallung zum Arzt. Als Assistenzarzt bin ich bis jetzt an der obengenannten Klinik tätig.

